FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES ANTICORPS PULMONAIRES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 10 Décembre 1957

PAR

Michel ARNOULD
Né le 15 Avril 1931, à Lyon (Rhône)
Pharmacien
Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Travail de la Chaire Médicale et du Centre de Recherches Pneumologiques
du Professeur MATTEI

OFFICE UNIVERSITAIRE DE POLYCOPIE
23, Rue Gaston-de-Saporta
(Ancienne Faculté des Lettres)
AIX-EN-PROVENCE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES ANTICORPS PULMONAIRES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 10 Décembre 1957

PAR

Michel ARNOULD
Né le 15 Avril 1931, à Lyon (Rhône)
Pharmacien
Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Travail de la Chaire Médicale et du Centre de Recherches Pneumologiques
du Professeur MATTEI

Examinateurs de la Thèse : MM. MATTEI, Président — LAVAL — GREBUS — PELLISSIER — Assesseurs

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN Assesseur : J. DELPHAUT
Secrétaire principal : J.COMTE Bibliothécaire : Mle PERRIN

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	N ...
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	De Vernejoul
Clinique Dermato-Syphiligraphique	N ...
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	N ...
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Interne	AUDIER
Pathologie Chirurgicale	DOR

Pharmacologie ..... MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie ..... VIGNOLI
Pharmacie Galénique ..... DELPHAUT
Physiologie ..... MORIN
Physique Médicale ..... DUBOULOZ
Thérapeutique ..... PIERI

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROUX DONNET MOURGUE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
TAMALET

AGREGES EN EXERCICE

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
MONGES H.
MOUREN
ORSINI
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
OLLIVIER
OURGAUD
VAGUE

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé

Hygiène et Médecine Sociale ..... M. GEVAUDAN

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

A MES AMIS.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur C. MATTEI,

qui a eu la bonté de nous recevoir dans son laboratoire et nous a fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur P. LAVAL ,

qui a eu l'obligeance de nous proposer ce sujet, et n'a cessé de nous diriger avec un dévouement quotidien dans l'élaboration de notre thèse.

Au terme de ce travail, nous ne pouvons que le remercier bien vivement de l'aide précieuse qu'il nous a apportée, et qui a si grandement facilité notre tâche.

A Monsieur le Professeur C. GREBUS ,

qui a eu l'amabilité de nous adresser à Messieurs les Professeurs MATTEI et LAVAL.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur F. PELLISSIER ,

qui nous a fait l'honneur de juger ce travail.

Nous le prions de recevoir l'expression de notre respectueuse sympathie.

INTRODUCTION

Quoique la conception de l'autoaggression ait vu le jour au début du siècle, il fallut attendre les travaux immuno-hématologiques de ces dernières années pour que la notion d'autoanticorps et de maladies auto-entretenues fût admise en pathologie humaine.

Depuis fort longtemps une question se posait aux immunologistes : un organisme peut-il fabriquer des anticorps contre les éléments de sa propre substance ?

Une loi classique d'immunologie veut qu'une substance tissulaire ne se montre antigénique vis-à-vis d'un organisme que si elle est étrangère à cet organisme et si elle provient d'un organisme d'espèce différente.

De multiples travaux expérimentaux consacrés à cette question ainsi qu'une accumulation de faits sérologiques et cliniques autorisent à concevoir qu'une telle loi, si souvent vérifiée, puisse souffrir des exceptions aussi importantes.

Mais si l'existence de ces anticorps est admise, se pose alors le problème de la possibilité de lésions tissulaires plus ou moins spécifiques engendrées par ces autoanticorps. Il semble là aussi que l'expérimentation soit en mesure d'apporter des résultats assez convaincants, sans être cependant pleinement satisfaisants : des anticorps antirein ont pu reproduire des lésions très voisines de la glomérulonéphrite humaine, des anticorps anti-coeur ont provoqué des modifications histologiques proches du rhumatisme articulaire aigu.

Quoique les problèmes soulevés par les résultats des tentatives expérimentales et les observations pathogéniques justifiant le concept d'autoaggression soient encore loin d'être résolus, il n'en reste pas moins vrai que cette conception nouvelle se trouve étayée par un nombre suffisant de faits positifs pour constituer une explication, d'abord à tout un groupe de maladies à étiopathogénie particulière, ensuite à l'échec des greffes.

Or si actuellement on admet que les hétéro- et auto-anticorps antirein expérimentaux provoquent une néphrite à peu près identique à la glomérulonéphrite humaine, les hétéro- et auto-anticorps anti-poumon amèneront-ils une affection pulmonaire connue ? C'est là le but de notre travail.

O B J E T D U T R A V A I L

Il nous a paru intéressant de préparer des hétéro-anticorps anti-poumon dont nous testerons la présence et la spécificité par des réactions séro-immunologiques appropriées, et d'étudier expérimentalement l'influence de ces anticorps administrés à doses et fréquences variables chez l'animal (cobaye) :

a)- sur la production éventuelle et l'élimination d'éléments urinaires anormaux qui pourraient suggérer une atteinte hépatique ou rénale.

b)- sur les modifications histologiques possibles microscopiquement visibles du poumon, du rein, ou du foie.

PLAN GENERAL

Il est important avant de commencer nos recherches personnelles de faire le point dans une première partie des connaissances déjà acquises sur les auto-, iso-, et hétéro-anticorps anti-organes.

Un bref rappel sur les antigènes et les anticorps servira de préliminaires à cette étude générale.

Après avoir essayé de définir la maladie auto-entretenue, nous poursuivrons par l'étude de la notion d'iso- et d'auto-agression sous ses deux aspects, en exposant d'une part les arguments cliniques, d'autre part les arguments expérimentaux qui justifient cette conception pathogénique.

Nous réserverons un chapitre spécial aux pneumonies allergiques expérimentales et aux expériences d'Hétéro- et Iso-agressions pulmonaires.

Enfin nous terminerons ces généralités par un bref aperçu sur les greffes et la théorie immunologique de leur échec.

Nos recherches personnelles qui constituent la deuxième partie comprendront trois points :

1°) la préparation d'un antigène pulmonaire et l'obtention d'un sérum anti-poumon par la méthode de MASUGI.

2°) l'étude séro-immunologique de ce sérum pour tester la formation éventuelle d'anticorps.

3°) l'étude histo-pathologique des organes de cobayes qui pourraient être lésés après traitement par ce sérum anti.

RAPPEL SUR LES NOTIONS D'ANTIGENE ET D'ANTICORPS

Avant d'aborder la question de l'autoimmunité, nous rappellerons quelques généralités sur les antigènes et les anticorps.

Si on injecte à un lapin par voie intraveineuse du sérum de cheval, et qu'au bout de quinze jours on saigne le lapin, on obtient un sérum de lapin anti sérum de cheval. Si dans un tube à hémolyse, on met en présence ce sérum de lapin anti sérum de cheval, on obtient une floculation, tandis que rien ne se passe en mélangeant du sérum de lapin anti sérum de cheval avec du sérum de boeuf.

Le sérum de cheval renferme l'antigène et le sérum de lapin anti sérum de cheval renferme les anticorps. Antigène et anticorps se définissent complémentairement :

Peut être considérée comme antigène toute substance qui, introduite par voie parentérale dans un organisme, provoque au bout d'un temps variable la formation d'anticorps dans le sérum sanguin ou dans les tissus.

L'anticorps sera, de ce fait, la substance que l'on retrouve dans le sérum sanguin ou dans les tissus après introduction d'un antigène. Il sera capable de donner avec cet antigène des réactions spécifiques in vivo et in vitro.

Cette union peut se manifester de différentes manières :

si antigène et anticorps sont en solution, il apparaît un précipité : les anticorps sont des précipitines.

si l'antigène est porté par des cellules libres (microbiennes, sanguines), il se produit une agglutination : les anticorps sont des agglutinines.

enfin si l'antigène est porté par des cellules fixes des tissus, les anticorps sont dits cytotoxiques.

Les antigènes sont en général des substances à support protéique. Chacun d'eux a une spécificité chimique rigoureuse dûe à l'aménagement, au nombre, à la qualité des acides aminés qui composent sa molécule. Enfin pour qu'une substance soit antigénique, il faut en principe qu'elle soit formée d'une partie protéique à poids moléculaire élevé qui supporte le pouvoir antigénique et d'une partie lipidique ou glucidique appelée "haptène" qui porte la spécificité de l'édifice.

Les anticorps sont des globulines gamma synthétisées face aux antigènes. Elles ne diffèrent des globulines normales que par leur structure secondaire spatiale. Au point de vue immunologique, on distingue deux types d'anticorps :

- les complets ou bivalents dont la molécule possède deux régions capables de fixer spécifiquement l'antigène. Les molécules d'antigènes polyvalents se fixent ainsi les unes sur les autres par l'intermédiaire des anticorps bivalents. Cette union va donner naissance à un réseau, modifier l'équilibre de la solution colloïdale et provoquer l'agglutination ou la floculation.

- les incomplets ou monovalents qui ne portent qu'un groupement actif. Ils ne peuvent capter qu'une molécule d'antigène correspondant. Il n'y a pas formation de réseau : ils ne sont pas précipitants, ni floculants. Ces anticorps sont mis en évidence par le sérum antiglobulinique de COOMBS.

Actuellement on pense que les anticorps se forment dans le système réticulo-endothélial sous le contrôle hypophyso-surrénal.

- AUTO-ANTIGENES, AUTO-ANTICORPS :

Dans certaines conditions, une substance peut devenir antigénique, même si elle fait partie intégrante et constitutive de l'organisme considéré : c'est un auto-antigène. Cette déviation de leur destinée qui les rend si dangereuses, les protéines tissulaires ou sanguines peuvent l'acquérir dans des circonstances variables : trouble métabolique, infestation parasitaire, infection microbienne ou virale. Rien ne parait plus apte qu'un virus à transformer une protéine, précisément parce qu'il est une sorte d'enzyme auto-reproductible, et parce que, s'intégrant au métabolisme de la cellule, il peut être transmis à ses descendants. Dans les infections microbiennes par exemple, les bactéries ou cocci, au lieu de provoquer des lésions inflammatoires et la formation d'anticorps microbiens selon le mode habituel et classique, attaqueraient grâce aux propriétés diastasiques de leurs toxines les cellules des tissus enflammés, altéreraient leurs protéines, insuffisamment pour qu'elles soient dénaturées, mais assez pour qu'elles se comportent comme des protéines étrangères, donc antigéniques. Il s'ensuit la formation d'anticorps spécifiques qui seraient surtout des cytotoxines capables de réagir avec les cellules correspondantes restées saines. Ainsi amorcée, la réaction s'entretient d'elle-même.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

Comme le rappellent LEMAIRE et DEBRAY au XXXème congrès d'Alger, on entend par maladies auto-entretenues ou par auto-agression un groupe d'affections cliniquement ou nosologiquement très différentes les unes des autres, qui évoluent sous un mode chronique, d'une seule tenue ou par poussées intermittentes, qui reconnaissent les étiologies les plus diverses, qui font figure tantôt de maladies métaboliques, tantôt de maladies systémiques et ne se comportent pas forcément comme des maladies infectieuses, même quand leur point de départ est microbien ou viral, mais dont le processus fondamental commun est d'ordre immunologique et consiste en la formation d'anticorps.

Il s'agit là d'une conception quelque peu révolutionnaire, puisqu'elle postule la non permanence de la personnalité biologique des individus. Des auto-antigènes peuvent se former dans un organisme chaque fois que certaines des substances entrant dans la constitution normale de ses cellules sont altérées, dénaturées par un processus infectieux ou viral. Les auto-antigènes donnent lieu à la formation d'auto-anticorps relativement spécifiques, capables d'attaquer les tissus correspondants. De cette auto-production résulte, non seulement une auto-agression, mais encore un auto-entretien capable de perenniser la maladie.

Evidemment les conditions permettant l'élaboration d'auto-antigènes sont quotidiennement réalisées chez l'individu du fait du vieillissement et des agressions de toutes sortes auxquels il est exposé. Cependant les maladies par auto-agression sont rares car il ne suffit pas de créer des auto-antigènes, il faut produire en réponse d'abondantes quantités d'anticorps. Or tous les organismes ne sont pas aptes à produire facilement des anticorps en quantités considérables. Il est bien connu que la qualité des immun-sérums dépend de la race des animaux employés. Peut-être faut-il alors tenir compte de la notion de terrain correspondant à

une certaine modalité du fonctionnement hypophyso-surrénal qui contrôle le métabolisme des protides, donc des gamma-globulines avec une aptitude inhabituelle à fabriquer des anticorps.

CHAPITRE I

NOTIONS D'ISO- et D'AUTO-AGRESSION

Si cette notion d'auto-agression naquit en 1900 avec METALNIKOFF qui obtenait chez le cobaye, ayant reçu une injection parentérale de spermatozoïdes de cobaye, un sérum spermotoxique pour les spermatozoïdes de cobaye, c'est surtout N. FIESSINGER qui entrevit en 1908 à propos des cirrhoses du foie, l'existence d'auto-anticorps hépato-toxiques : lésées primitivement par l'alcool éthylique, les cellules hépatiques en dégénérescence font passer dans la circulation générale des protéines non dénaturées, mais altérées, qui deviennent antigéniques et, ainsi, capables de développer dans le sang des anticorps comme le ferait une injection d'extraits hépatiques provenant d'une autre espèce. Un extrait de foie humain utilisé comme antigène serait capable de donner une réaction de déviation du complément avec les anticorps anti-foie d'un sérum de cirrhotique . La cirrhose peut être considérée comme une "auto-intoxication succédant à une hétéro-intoxication alcoolique". FIESSINGER résumait sa conception en cette phrase : "le sujet ne défend plus son foie, il se défend contre son foie".

Des affections comme la glomérulonéphrite, les maladies démyélinisantes du névraxe, la maladie de BOUILLAUD et d'autres encore ont une allure clinique et anatomo-pathologique qui font évoquer une origine allergique. On est ainsi tenté de rechercher les éléments du conflit antigène-anticorps responsables de la réaction allergique qui semble à l'origine de ces maladies.

Actuellement on conçoit ainsi le déroulement de ce conflit : l'organe et le tissu seraient attaqués par un agent agressif (Bactéries, virus, diastases, toxines). Les produits d'altération provenant de cette

interaction tissu-agresseur joueraient le rôle d'auto-antigènes. A cet apport d'antigènes, l'organisme réagirait en élaborant des anticorps correspondants qui iraient se fixer sur l'organe ou le tissu en cause en déclanchant une réaction allergique inflammatoire. Cette nouvelle agression pourrait modifier à son tour les tissus intéressés dans le même sens que la première, donnant naissance à de nouveaux antigènes et conduisant à l'élaboration de nouveaux anticorps, causes de nouvelles réactions allergiques. (VOISIN). Tout se passe comme si l'organisme était sensible à des éléments qui naissent en lui-même avec production d'un véritable cercle vicieux. Enfin contrairement à l'infection classique, franche, caractérisée par une leucocytose polynucléaire et une hyperglobulinémie alpha, on est en face d'une réaction inflammatoire spéciale qui est marquée par de l'hépato-splénomégalie, de l'hyperglobulinémie gamma, de la leucopénie avec monocytose, de l'hyperchlolestérolémie, évoluant sans suppuration, sans tendance à la guérison (KAUFMANN).

La justification du concept de l'auto-agression se trouve dans des faits cliniques et expérimentaux. Quoique leur signification ne soit pas tout à fait identique, ces expériences reposent pour des raisons pratiques plus souvent sur des phénomènes d'iso-agression que d'auto-agression.

Dans la première partie de ce chapitre, nous envisagerons les travaux effectués dans le but de rechercher chez des sujets atteints de maladies auto-allergiques des témoins d'une sensibilisation spécifique vis-à-vis de l'organe ou du tissu atteint. Dans une deuxième partie nous exposerons les arguments expérimentaux qui justifient cette conception pathogénique d'auto-agression.

MALADIES
PAR AUTO-SENSIBILISATION
MALADIES
AUTO-ENTRETENUES

Quoique le classement de ces affections soit provisoire par suite des apports continuels des recherches actuelles, nous essaierons de dresser un bref résumé de ces maladies apparemment disparates qui ne trouvent leur unité que dans un mécanisme pathogénique commun qui est d'ordre immunologique et qui consiste dans l'aptitude de former des anticorps à partir d'auto-antigènes.

I° - LES AFFECTIONS HEPATIQUES :

Outre les constatations de FIESSINGER dans les cirrhoses, EATON et MURPHY (1944) mettent en évidence un anticorps se caractérisant comme celui de FIESSINGER, par la fixation du complément en présence d'extrait de foie humain, chez des sujets atteints d'hépatites virales, quoiqu'il ne soit pas certain que le facteur sérique retrouvé soit véritablement un anticorps (HAVENS et EICHMAN). Il existerait certaines cirrhoses s'accompagnant d'ictères et d'anémie au cours desquelles des auto-anticorps, sous forme d'agglutinines froides peuvent être mis en évidence dans le sang (CATTAN). Pour FINDLAY, MARTIN et MITCHELL le sérum d'hépatite épidémique contiendrait des anticorps anti-foie (réaction de COOMBS positive). Enfin il est remarquable que le test d'insuffisance hépatique de MAC LAGAN qui dépend de l'état des globulines soit positif dans les cas d'hépatites sclérogènes.

2° - LES AFFECTIONS RENALES :

Elles comprennent les glomérulo-néphrites aiguës et subaiguës qui seraient dûes à la présence dans l'organisme d'anti-corps néphrotoxiques.

Au début du siècle, RATHERY avait déjà remarqué la néphrotoxicité du sérum de malades atteints de néphrites. En 1936 KELIET signale une baisse du taux du complément avec un paralléllisme net entre la baisse de ce taux et le potentiel évolutif de la glomérulo-néphrite. On peut penser qu'il s'agit là d'une réaction antigène-anticorps de type allergie inversée.

Des anticorps fixant le complément en présence d'extrait de rein ont été retrouvés par SCHWENKER et COMPLOIER dans le sérum de 37 malades atteints de scarlatine (avec ou sans glomérulo-néphrite) sur 40 examinés.

Enfin LANGE (1949) utilisant comme antigène des particules de collodion sensibilisées par un extrait de rein humain obtient une agglutination dans les 3/4 des sérums de sujets atteints de glomérulo-néphrites. Il note lui aussi le taux abaissé du complément qui augmente lorsque les signes cliniques et biologiques s'améliorent et quand on traite les malades par l'A.C.T.H. ou la CORTISONE. Ce fait serait interprété comme une moindre consommation de complément résultant d'une diminution du conflit antigène-anticorps après vérification qu'il n'y a pas formation de substances anti-complémentaires, ni de perte urinaire.

Ainsi peut-on admettre à la lueur des faits expérimentaux que les lésions rénales résultent d'un conflit au niveau du rein entre les antigènes rénaux et les anticorps spécifiques anti-rein. Le tissu rénal est devenu antigénique grâce aux modifications que lui a fait subir la toxine microbienne.

3° - LES AFFECTIONS DEMYELINISANTES DU NEVRAXE :

Les leuco-encéphalomyélites démyélinisantes sont des maladies du névraxe reliées les unes aux autres très vraisemblablement par un lien pathogénique commun, faisant appel à un processus auto-agressif. La clinique et l'anatomie pathologique de ces affections sont assez en faveur d'un mécanisme d'ordre allergique sans antigène exogène décelable. En effet on n'a pas encore retrouvé l'existence d'anticorps anti-substance blanche dans le sérum des malades correspondants.

Il serait cependant intéressant de rappeler les accidents névraxiques survenant après la vaccination antirabique (REMLINGER) : l'introduction parentérale d'hétéro-antigènes (moelle de lapin) provoquerait la formation d'auto-anticorps.

Citons rapidement parmi ces atteintes chroniques ou aiguës du névraxe :

1°) la sclérose en plaques chronique ou aiguë :
(neuromyélite optique aiguë)

2°) les encéphalomyélites aiguës disséminées secondaires :
(complications de rougeole, oreillons, coqueluche)

3°) la sclérose cérébrale du type démyélinisant :
avec la leuco-encéphalomyélite métachromatique.

4°) l'encéphalomyélite aiguë et subaiguë nécrosante et hémorragique :
sous ses trois formes possibles
- encéphalopathique aiguë de HIRST.
- myélopathique aiguë et subaiguë.
- encéphalitique aiguë hémorragique.

5°) la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë de VAN BOGAERT.

Toutes ces maladies présentent des caractères anatomo-cliniques assez particuliers pour permettre d'invoquer un mécanisme d'auto-sensibilisation. La seule différence anatomique observée pour toutes ces neuropathies proviendrait de leur rapidité évolutive.

Des traits essentiels leur sont communs :

- la substance blanche est électivement atteinte (destruction myélinique en aires disséminées).

- la localisation péri-vasculaire et surtout périveineuse des lésions est un fait remarquable, témoin d'un processus allergique.

- l'existence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires à cellules rondes sans infection locale décelable plaide également pour l'origine allergique de ces lésions. L'atteinte fréquente des parois vasculaires confirme cette interprétation pathogénique.

- l'impossibilité de mettre en évidence l'intervention directe d'un antigène étranger.

4° - LES MALADIES DU COLLAGENE :

La notion d'auto-agression peut fournir une solution assez cohérente au problème étio-pathogénique de la maladie de BOUILLAUD.

Utilisant comme antigène du foie de rhumatisant, BROKMAN obtient avec le sérum du malade une réaction de déviation du complément, tandis que COBURN et PAULI pratiquent une réaction de précipitation avec le sérum du même rhumatisant prélevé avant et après l'accès. En effet, on peut considérer le premier échantillon de sérum comme l'auto-antigène et le deuxième échantillon comme l'auto-anticorps correspondant. A cette réaction de précipitation in vitro correspondrait in vivo le déclanchement de l'accès rhumatismal. Quant à CAVELTI , il pratique une agglutination entre des particules de collodion chargées d'antigène (extrait de coeur humain) et le sérum du malade. Enfin KELIET a vu l'abaissement du taux du complément durant les poussées.

Le lupus érythémateux aigu au cours duquel les lésions articulaires sont si fréquentes se signale dans le groupe des maladies du collagène par quelques singularités étiologiques et humorales. Ce sont surtout les expériences d'HARGRAVES qui plaident en faveur d'une auto-immunisation : cet auteur a observé que le contact du sérum des malades avec des leucocytes normaux fait apparaître des images de phagocytose comparables à celles que l'on retrouve dans la moëlle ou dans le sang des malades. Cette phagocytose serait permise par la sensibilisation préalable des leucocytes et même par leur atteinte nucléaire du fait de l'action d'auto-anticorps anti-nucléaires, peut-être anti-désoxyribonucléates (MIESCHER). Le lupus érythémateux disséminé peut d'ailleurs s'associer à une anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps.

5° - L'IMMUNO-HEMATOLOGIE

Sa première conquête coïncide avec la découverte des facteurs immunologiques responsables de la maladie hémolytique du nouveau-né. Actuellement de nombreuses hémopathies apparemment disparates peuvent être réunies, quoique encore arbitrairement, par le concept de maladies par auto-anticorps, grâce à de nombreux tests sérologiques assez complexes.

Cependant si les diverses techniques sérologiques apportent la certitude de la présence d'auto-anticorps, les autres moyens d'investigation ne devront pas être négligés.

L'examen clinique est habituellement l'étape la moins évocatrice. Elle attire l'attention sur l'anémie, peut faire soupçonner sa nature hémolytique, mais il est rare qu'elle permette d'aller plus avant dans son interprétation.

L'examen cytologique révèle le degré de l'anémie. Il apporte des arguments très forts au diagnostic d'anémie hémolytique en révélant l'existence de modifications particulières de la morphologie et de la résistance des érythrocytes et d'une hyperplasie érythropoïétique. Il peut enfin montrer des signes caractéristiques de processus immuno-hémolytiques.

L'étude du catabolisme de l'hémoglobine met en évidence la libération d'hémoglobine provenant de la destruction d'une quantité plus ou moins grande d'hématies. Suivant le lieu de l'hémolyse, on pratiquera une hémoglobinémie, une hémoglobinurie, une bilirubinémie, une urobilinurie ... Dans les anémies hémolytiques, on peut constater une élévation de la sidérémie.

Enfin l'examen sérologique permettra la recherche des auto-anticorps : anticorps complets de type froid ou chaud reconnaissables par l'apparition d'une auto-agglutination spontanée et anticorps incomplets décelables à l'aide du sérum antiglobuline humain (test de COOMBS).

Parmi les tests sérologiques utilisés en immuno-hématologie, citons le test de COOMBS direct et indirect, l'agglutination des hématies trypsinisés, le test de DONATH et LANDSTEINER, le temps d'hémolyse à l'étuve, le test d'HARGROVES ...

On distingue les anémies hémolytiques primitives ou idiopathiques dans lesquelles aucun facteur causal ne peut être mis en évidence et les anémies symptomatiques secondaires à une affection dont la nature est variable.

Citons parmi ces hémopathies (BERNARD) :

1°) Les anémies hémolytiques :

a) l'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps chauds type HAYEM-WIDAL :

Les tests immunologiques révèlent l'existence d'une pan-agglutinine chaude de type incomplet fixée sur les globules et libre dans le sérum.

b) l'anémie hémolytique aiguë avec auto-anticorps froids :

C'est un type d'anémie qui survient volontiers à la convalescence d'une pneumonie atypique à virus (test de COOMBS et iso-agglutination des hématies trypsinisées).

c) L'anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps froids :

On a pu observer quelques cas où le taux des agglutinines froides complètes était élevé avec hémolysines froides encore actives à 37°. (DACIE)

d) la fièvre bilieuse hémoglobinurique :

On suppose l'intervention d'un pan-anticorps incomplet froid dans le déclanchement de la crise hémolytique (TZANCK).

e) les hémoglobinuries paroxystiques a frigore :

L'anticorps attaché aux hématies du malade est décelé par le test de COOMBS.

f) les anémies hémolysiniques :

GARDNER et DACIE qui ont mis au point une technique simple de détection des hémolysines par acidification du milieu ont pu mettre en évidence des hémolysines dans ces anémies avec auto-anticorps chauds et froids.

2°) le purpura thrombopénique :

Quoique sa nature immunologique soit encore peu sûre, on a pu trouver dans quelques cas un facteur thrombocytopénique.

3°) La mononucléose infectieuse :

Une participation immunologique a été mise en évidence dans quelques cas par des tests de COOMBS et des réactions d'iso-agglutination des hématies trypsinisées.

4°) La pneumonie à virus :

L'étude sérologique apporte des données pratiquement superposables à celles que l'on rencontre dans les anémies hémolytiques acquises idiopathiques à auto-anticorps froids.

5°) La pan-cyto-pénie chronique idiopathique avec leuco-agglutinines sériques :

Il s'agirait de pan-anticorps actifs aussi bien sur les leucocytes normaux que sur ceux du malade.

6°) Le favisme :

Ce serait une variété d'anémie hémolytique très particulière puisque, en plus de l'invervention des anticorps, s'y surajoute un facteur racial hérédo-familial.

Enfin un certain nombre d'affections peuvent causer ou être accompagnées d'anémies hémolytiques tel :

- le lupus érythémateux.
- le paludisme.
- la périarthrite noueuse.
- les anémies de la grossesse (OLMER et Coll.)

6° - MALADIES DIVERSES :

a) Certains syndrômes oculaires :

Pour UHLENHUT, le cristallin provoque facilement des anticorps par injections sous-cutanées chez l'animal. BURKY, WOODS et FRANÇOIS ont essayé d'utiliser ce fait pour expliquer le mécanisme de la cataracte.

Nous signalerons aussi l'ophtalmie sympathique qu'ELSCHING (1910) considérait déjà comme une maladie d'auto-sensibilisation par suite de la qualité antigénique que prend le tissu uvéal blessé. Ajoutons cependant qu'actuellement l'hypothèse d'une infection à germes est plus en faveur.

b) Certaines stérilités :

La cause de certaines stérilités pourrait peut-être parfois relever de l'action d'auto-anticorps

anti-gonadotrophiques chez la femme, anti-spermatozoïdes chez l'homme. C'est ainsi que chez la femme stérile, il existerait une substance urinaire capable d'inhiber l'action des gonadotrophines au cours de la réaction d'ASCHEIM. Quant à WILSON il a mis en évidence des agglutinines actives envers les spermatozoïdes humains normaux chez deux hommes normaux.

Nous noterons à la fin de cette énumération que l'auto antigénicité n'est pas un fait exclusivement pathologique ; on peut dans certaines conditions le déterminer à l'état physiologique : les serpents possesseurs de venins et protégés par un anti venin. En fin les antihormones qui ne sont pas actuellement les anticorps les moins discutés pourraient avoir une application humaine dans le diagnostic biologique de la grossesse au moyen d'un sérum de lapin antigonadotrope.

THERAPEUTIQUE

Nous terminerons ce résumé des maladies par autosensibilisation en disant quelques mots sur les possibilités thérapeutiques face à ces affections. D'une manière générale cette thérapeutique est justiciable des méthodes générales qui ont fait leur preuve contre les processus allergiques et qui sont au nombre de quatre : (LEMAIRE et DEBRAY).

1°) Suppression du foyer antigénique :

L'ablation de l'oeil malade dans l'ophtalmie sympathique peut protéger l'autre organe de la destruction. L'ablation des amygdales est une opération classique au cours de la glomérulo-néphrite.

2°) Désensibilisation spécifique :

Elle consiste en auto-sérothérapie (DEROT), en auto-histothérapie (THIERS) ou en autothérapie par injection d'urine (CIMMINO, 1924). Son intérêt est réduit.

3°) Freinage de la production des anticorps ou de leur union avec les antigènes :

La production des anticorps est assignée au système réticulo-endothélial dont la majeure partie se trouve concentrée dans la rate. La splénectomie représente donc un moyen de diminuer la formation des anticorps. Cependant il faut remarquer que la splénectomie n'est qu'un palliatif puisqu'elle n'enlève qu'une partie du S.R.E. et que dans certains cas d'auto-agression le foie peut reprendre à son compte les fonctions de la rate.

Quelques médicaments peuvent être des inhibiteurs d'anticorps. Le salicylate de soude serait efficace dans la maladie de BOUILLAUD. (VOISIN préconise de lui ajouter de l'acide para-amino-benzoïque). On pense que son action serait dûe à la stimulation du mécanisme hypophyso-cortico-surrénal avec production d'A.C.T.H. Or aujourd'hui les auteurs s'accordent pour reconnaître que la formation des anticorps est contrôlée par l'A.C.T.H. et la cortisone. Un traitement à l'A.C.T.H. perturbe profondément et d'une façon durable l'élaboration des anticorps, même au delà du traitement.

Quant à la saturation des anticorps, le procédé est théoriquement satisfaisant. Mais pour que l'antigène saturant soit efficace, il faudrait connaître exactement l'antigène et le taux des anticorps, condition presque impossible à remplir.

4°) les médicaments anti-inflammatoires :

WILHELMINI reconnaîtrait à la phénylbutazone la faculté d'inhiber tous les phénomènes inflammatoires en augmentant la résistance capillaire, en contractant les vaisseaux et en exerçant un effet antidotique vis-à-vis de l'histamine.

Quant aux antihistaminiques, ils agiraient sur la perméabilité capillaire et diminueraient l'albuminurie et l'hématurie dans la glomérulo-néphrite (ANDRINI).

Maintenant il nous reste à envisager dans une deuxième partie l'ensemble des faits expérimentaux qui permettent actuellement de justifier cette conception pathogénique.

PRODUCTIONS EXPERIMENTALES DE MALADIES A AUTO-ANTICORPS

Si les observations et recherches cliniques suggèrent fortement l'existence des auto-anticorps, leur toxicité et leur rôle en pathologie humaine, elles ne les démontrent pas formellement, et il est nécessaire de rechercher des données expérimentales qui permettront de fournir des bases solides à la conception envisagée.

La plupart des tentatives expérimentales effectuées sur diverses espèces animales et souvent accompagnées d'investigations immunologiques assez poussées tendent à établir l'auto-antigénicité possible de certains tissus ou organes, et par conséquent seraient susceptibles d'expliquer les lésions produites par un conflit anticorps-antigène au sein du tissu ou de l'organe en cause.

Les expériences consistent dans leur principe à injecter dans certaines conditions à un animal un extrait d'un tissu autologue ou homologue. On étudie alors chez cet animal l'apparition éventuelle, d'une part d'anticorps spécifiques de l'extrait injecté et d'autre part de lésions dans l'organe correspondant.

D'autres expériences montrent la possibilité de faire élaborer à des animaux des anticorps envers un organe provenant d'une espèce différente. Ces anticorps possèdent des propriétés relativement spécifiques, dirigées contre les antigènes qui les ont provoqués. Ces propriétés se traduisent in vitro par les réactions immunologiques classiques (précipitation, fixation du complément ...) et in vivo par un pouvoir cytotoxique envers l'organe correspondant.

Dans les deux cas, la fixation des anticorps sur l'organe ou le tissu contenant l'antigène correspondant entrainera au niveau de l'organe ou du tissu une réaction de nature allergique et l'apparition de lésions électives.

Ces expériences ont porté sur un certain nombre d'organes. Nous ne ferons que rappeler les plus démonstratives. Les données les plus importantes acquises dans ce domaine concernent le rein, le coeur, le tissu cérébro-spinal, le cristallin et la peau.

I° - REIN :

Deux types essentiels de néphropathies sont à considérer (HALPERN) :

a) les néphrites qui apparaissent comme symptôme d'accompagnement des affections allergiques (comme celle qui intervient durant la maladie sérique).

b) les néphrites créées par des processus immunologiques du type allergique.

Nous ne nous occuperons que du deuxième type de néphropathies et en particulier de la glomérulo-néphrite-allergique qui est la néphropathie la mieux étudiée par les méthodes expérimentales.

La pathogénie de la glomérulo-néphrite diffuse, dont le tableau histologique est connu depuis 70 ans grâce aux études de KLEBS et LANGHANS, demeure encore à peu près inconnue, ce qui explique la grande masse de recherches expérimentales qui ont été consacrées à l'étiologie et à la pathogénie de la glomérulo-néphrite aiguë diffuse.

Le type idéal de la glomérulo-néphrite que l'expérience cherche à reproduire est celui qui apparaît comme complication de la scarlatine. Il s'agit en effet d'une néphropathie allergique, c'est-à-dire initiée par un processus immunologique de nature bactérienne.

De ce fait nous laisserons de côté les néphrites toxiques provoquées par divers poisons chimiques (nitrate d'urane, le sublimé, l'hémoglobine libérée au cours de l'hémolyse, certains poisons animaux) qui donnent des lésions primaires dont l'aspect et l'histologie sont différents de la glomérulo-néphrite aïguë.

Dès 1912, ESCHERICH et SCHICK expriment l'hypothèse que la néphrite qui complique la scarlatine constitue une réaction allergique à l'égard de ce qu'ils ont appelé, à l'époque, le virus de la scarlatine.

C'est en 1923 que DICK, puis FRIEDMANN et DEICHER ont mis en évidence le rôle essentiel que joue le streptocoque dans le déterminisme des néphrites post-scarlatiniennes.

Mais si actuellement ils ne présentent plus qu'un intérêt historique, il n'en faut pas moins citer les travaux du début du siècle sur la néphrotoxicité du rein.

Influencé par la préparation expérimentale d'hémolysines (BORDET), LINDEMANN (1900) qui travaillait au laboratoire de METCHNIKOFF à l'Institut Pasteur injectait des reins de cobayes à des lapins et obtenait chez ces animaux un sérum qui provoquait, lorsqu'il était administré par voie veineuse au cobaye des troubles très graves avec albuminurie, formation de cylindres et dégénérescence des tubes contournés et parfois même la mort de l'animal. L'autopsie de ces animaux révélait des lésions graves des tubes contournés, mais les glomérules étaient intacts.

BIERRY, NEFEDEIEFF retrouvent les propriétés néphrotoxiques des sérums d'animaux auxquels on a administré des broyats de rein hétérologues et même homologues. CASTAIGNE et RATHERY (1902) obtiennent par la méthode de NEFEDEIEFF un sérum hétéro-néphrotoxique, mais aussi un sérum auto-néphrotoxique de lapin et des lésions rénales provoquées par injection d'émulsions de substances rénales homologues. Une variante expérimentale consistait à ligaturer un uretère ou une artère rénale chez le lapin. Il en résultait une néphrite du rein opposé, et le sérum

sanguin devenait néphrotoxique pour un autre lapin. L'étude histologique des lésions rénales montrait un début de cytolyse protoplasmique, surtout des tubes contournés, qui se manifestait par des lésions des épithéliums des tubuli et aboutissait dans un dernier stade à un vague stroma cellulaire avec débris nucléaires et à de l'albuminurie.

Malheureusement, CASTAIGNE et RATHERY n'ont pas publié de protocoles expérimentaux, car il aurait été intéressant de connaître leur moyen d'obtenir une auto-néphrotoxine. Déjà en 1903, si PEARCE confirmait l'existence d'une hétéro-néprotoxine, il était incapable de produire une auto-néphrotoxine. D'autre part incriminant le manque de spécificité des sérums anti-organe aux hémagglutinines et hémolysines, il pratiqua la perfusion au sérum physiologique des organes utilisés comme antigène. Le sérum anti-rein ainsi préparé, s'il ne provoquait plus d'hématurie, produisait cependant de l'albuminurie et de la cylindrurie. Mais le sérum anti-rein ainsi perfusé n'en était pas pour autant spécifique d'organe puisque le sérum anti-foie perfusé provoquait des lésions rénales (FIESSINGER).

WOLTMANN et SATA (1905-06) confirment les travaux de PEARCE sur la spécificité relative du sérum néphrotoxique en mélangeant le sérum anti-rein avec une émulsion de rein avant l'administration : les lésions rénales sont moins importantes. WILSON et OLIVER produisent avec un sérum anti-rein débarassé des hémagglutinines et des hémolysines des lésions, aussi bien glomérulaires que tubulaires, avec thromboses de fibrine dans les capillaires glomérulaires. Ces auteurs considèrent la néphrotoxine spécifique d'organe, puisque l'absorption de l'anti-sérum avec des cellules rénales inhibe l'effet néphrotoxique.

Cependant comme nous l'avons déjà signalé, ces recherches n'ont qu'un intérêt historique.

En 1928, la question des anticorps cytotoxiques revient au premier plan avec MASUGI. Dès lors nous trouvons deux catégories de travaux :

a) les travaux sur les hétéro-anticorps cytotoxiques (néphrite type MASUGI).

b) les travaux sur les auto-anticorps cytotoxiques. (néphrite type CAVELTI).

a) La néphrite du type MASUGI :

Les premiers travaux de MASUGI avaient pour objet l'action d'un antisérum obtenu par l'injection de paramécies sur la mobilité de ces protozoaires. Ultérieurement, il eut l'idée de créer des cytotoxines à l'égard des organes. Il utilise comme antigène le rein de lapin qu'il injecte au canard. Le sérum de canard anti-rein de lapin ainsi obtenu provoque des lésions rénales typiques et prédilectives lorsqu'il est administré au lapin. Pour MASUGI, il s'agit d'une anaphylaxie inversée localisée aux organes qui ont fourni l'antigène. Les lésions d'un organe dûes à une maladie allergique de cet organe sont identiques, au point de vue anatomique, aux lésions provoquées par l'immun-sérum correspondant. Dans la néphrite du type MASUGI, les lésions obtenues sont localisées de préférence aux glomérules. Elles ont un caractère global et diffus.

L'aspect anatomo-pathologique des lésions, leur évolution, leur retentissement humoral et clinique font de la néphrite de MASUGI un syndrôme expérimental très proche de la glomérulo-néphrite post-scarlatinienne.

D'autre part, MASUGI est parvenu à réaliser une néphropathie glomérulaire typique, en ayant recours aux processus immunologiques et il a confirmé ainsi l'opinion émise vingt ans plus tôt par SCHICK que la néphrite post-scarlatinienne doit être de nature allergique.

Les travaux de MASUGI aboutissent à un double résultat : d'abord la néphropathie créée par sa technique se rapproche beaucoup cliniquement et anatomo-pathologiquement de la glomérulo-néphrite humaine ; ensuite ces travaux attirent l'attention sur la possibilité d'un mécanisme allergique de la glomérulo-néphrite.

Enfin MASUGI et ses élèves reconnaissant le manque de spécificité des anticorps anti-rein, puisqu'ils obtiennent des lésions rénales avec des sérums anti-foie et anti-myocarde.

En 1936, SMADEL obtient également une néphrite chez le rat traité par du sérum de lapin anti-rein perfusé de rat. L'action cytotoxique in vivo de ces sérums ne serait pas directement liée au titre des anticorps mis en évidence in vitro par une réaction de floculation. Ces sérums anti-rein contiendraient d'une part un certain nombre d'anticorps capables par injection chez le rat de produire une réaction anaphylactique avec manifestations généralisées vasculaires qui engagent le rein aussi bien que d'autres organes, d'autre part une néphrotoxine qui agirait spécifiquement et se traduirait par une albuminurie et une cylindrurie. Ce ne serait qu'en cas de réaction anaphylactique qu'il y aurait hématurie. SMADEL obtient cette action néphrotoxique à un degré moindre avec d'autres sérums anti-organe et localise la néphrotoxine dans la fraction globulinique du sérum anti-rein. L'action néphrotoxique du sérum anti-rein est affaiblie par absorption avec des cellules du rein ou des préparations de foie, mais n'est pas touchée par absorption avec des globules rouges et du sérum : ce qui laisse sans fondement l'objection que dans la néphrite de MASUGI les lésions seraient dûes non pas à des anticorps spécifiques anti-rein, mais aux hémolysines qui les accompagnent, puisque le sérum anti-rein épuisé par les hématies et qui ainsi a perdu les hémolysines, provoque des lésions glomérulaires typiques.

L'administration de cette néphrotoxine provoque une glomérulo-néphrite diffuse, caractérisée par une dégénérescence et une prolifération de l'endothélium et de l'épithélium des capillaires glomérulaires et une dégénérescence hyaline des tubuli. Les thromboses de fibrine n'apparaissent dans les capillaires glomérulaires que, lorsque l'injection de sérum anti-rein provoque une réaction anaphylactique sévère et seraient dûes à des facteurs autres que la néphrotoxine.

En 1941, HENLE et CHAMBERS, étudiant les propriétés des anticorps anti-organe (anti-foie, anti-rein,

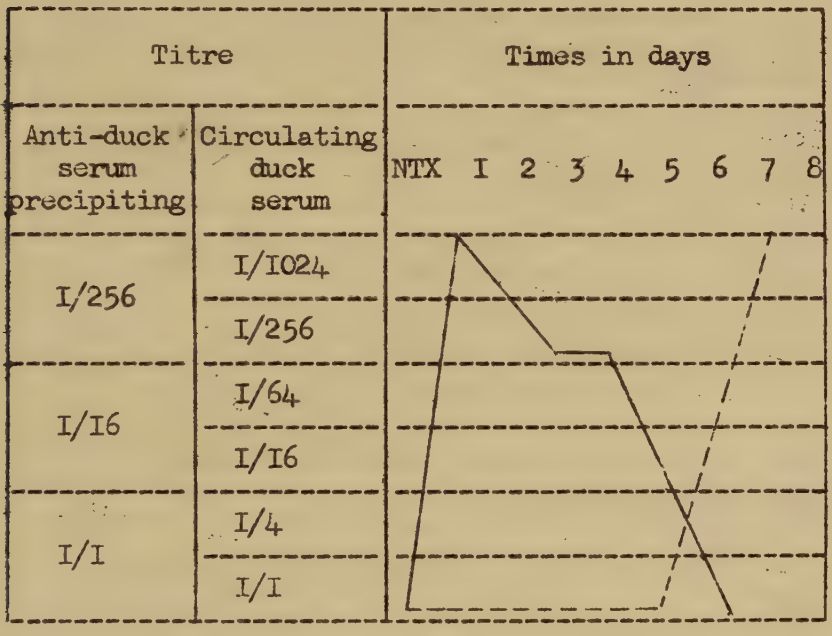
anti-poumon) préparés par injection d'organes de rats chez le lapin, démontrent l'existence d'un certain degré de spécificité d'organe dans les tests d'agglutination et de fixation de complément.

En 1948, PRESSMAN et ses collaborateurs entreprirent une série de travaux sur les zones de localisation des anticorps anti-organe. Les iso-anticorps circulants obtenus par sensibilisation de lapin à des broyats de rein de rats sont mis en évidence par la technique des particules de collodion. Les globulines anticorps isolées du serum anti-rein et marquées, soit par l'iode radioactif, soit par le soufre radioactif, soit encore par le phosphore, sont administrées à des rats neufs. Les animaux sont sacrifiés, les organes prélevés sont perfusées au serum physiologique et passés au compteur Geiger : la néphrotoxine se combine électivement avec les glomérules du receveur et se fixerait sur les protéines du peloton glomérulaire. Des réactions d'absorption permirent alors à PRESSMAN (1948) de suggérer l'existence à côté de la néphrotoxine qui se localise spécifiquement dans le rein d'un anticorps non spécifique qui se localise aussi bien dans le rein que le poumon et le foie. A la suite de nouveaux travaux de PRESSMAN, on assimilerait actuellement cet anticorps à un anticorps anti-vaisseau.

En 1950 GREENSPON et KRAKOVER isolent les glomérules des autres composants rénaux par ultra-centrifugation. Ils notent la grande valeur antigénique des glomérules, alors que les composants corticaux sont inactifs dans la production d'un serum anti-rein. Dans une autre série de travaux, les glomérules isolés sont traités par les ultra-sons qui détruisent les cellules. Les désoxypentoses, les acides nucléiques, les nucléoprotéines cytoplasmiques et nucléaires n'ont pas de pouvoir antigénique. Par contre, c'est la membrane basale qui a la plus grande valeur antigénique.

Dès 1940, KAY publie une nouvelle hypothèse sur le mécanisme d'apparition de la glomérulo-néphrite. Utilisant la technique de MASUGI il injecte à des lapins du serum de canards anti-rein de lapin, et il procède tous les jours sur un échantillon de sang prélevé au lapin à la recherche d'une part du serum

de canard au moyen de sérum anti sérum de canard et d'autre part du sérum de lapin anti sérum de canard au moyen de sérum de canard. Il observe que le taux du sérum de canard présent dans le sang du lapin sensibilisé passe par un maximum le 1er jour avec agglutination jusqu'au I/1024 pour devenir nul le 6ème jour après l'injection sensibilisante, tandis que, à peu près au même moment le taux d'anticorps anti-sérum de canard qui était nul s'élève brusquement avec agglutination au taux de I/256 et production d'une glomérulo-néphrite.



Légende :

———: circulating duck serum : taux du sérum de canard.

– – – –: anti-duck serum precipiting ; anticorps anti-sérum de canard.

Deux lapins contractent une glomérulo-néphrite le 5ème jour, 5 la contractent le 6ème jour et 5 le 7ème jour. A ce moment-là le taux de sérum de canard circulant devient nul tandis que les anticorps anti-sérum de canard apparaissent.

L'injection préalable de sérum de canard neuf au lapin avant l'administration du sérum de canard anti-rein de lapin amènerait une glomérulo-néphrite précoce, tandis que l'exposition générale préalable du lapin aux rayons X inhiberait la formation d'anticorps anti-sérum de canard et empêcherait la glomérulo-néphrite de se déclarer. D'après ces expériences, la vitesse de développement de la glomérulo-néphrite serait associée à un développement plus ou moins accéléré des anticorps anti-sérum de canard et son inhibition serait liée à la suppression de l'effet de ces anticorps.

Ces constatations amènent KAY à une nouvelle hypothèse sur le mécanisme d'apparition de la glomérulo-néphrite :

Rein de lapin ⟶ canard $\xrightarrow{\text{40 à 100 jours}}$ sérum de canard néphrotoxique.

Sérum de canard néphrotoxique
- constituants non protéiques
- constituants protéiques
  - protéines normales NDS
  - protéines anticorps, anti rein de lapin NTX

Hypothèse habituelle :

anticorps NTX + antigène RK ⟶ néphrite.

Hypothèse suggérée :

1°) L'action de l'anticorps NTX sur l'antigène rein de lapin RK donnerait contrairement aux hypothèses formulées jusqu'alors une combinaison inoffensive NTX/RK.

2°) Les protéines normales du sérum de canard NDS donnent naissance chez le lapin en 3 à 5 jours à des anticorps anti-sérum de canard.

3°) Les anticorps de lapin anti-sérum de canard se combineraient alors d'une part avec les protéines circulantes normales de canard NDS, d'autre part avec le complexe NTX/RK dans le rein, produisant la glomérulo-néphrite.

Les protéines du sérum de canard seraient suivant cette hypothèse soit antigènes, soit anticorps.

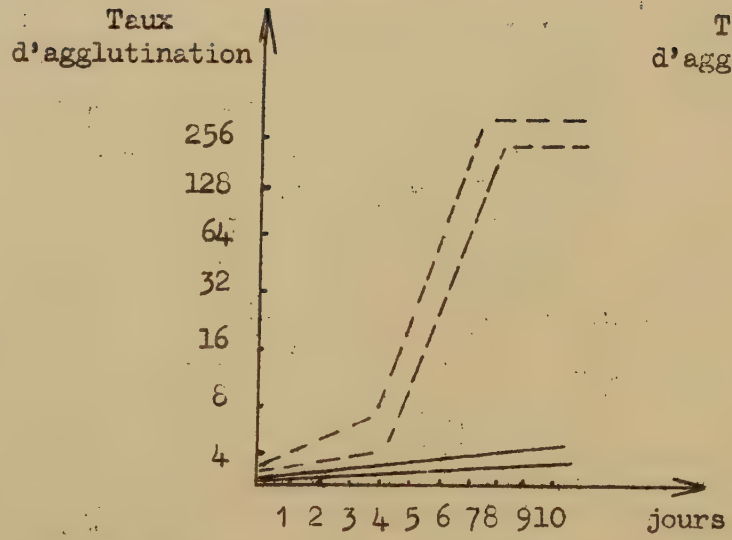
Cette hypothèse est confirmée par ZOLLINGER, ENDERLIN et SPUHLER (1952) :

L'injection de sérum néphrotoxique amènerait une hyperhémie au 3ème ou 4ème jour, une migration des leucocytes entre le 4ème et le 6ème jour, et les premières manifestations prolifératives à partir du 6ème jour : en 11 à 13 jours, l'image de la glomérulo-néphrite est complète avec épaississement de l'endothélium et trouble de la perméabilité de la membrane basale des tubes contournés. Les auteurs suppriment l'apparition des phénomènes inflammatoires chez le lapin (hyperémie, afflux leucocytaire) par une injection intra-musculaire quotidienne de 25 mg/Kg de cortisone (CIBA). Cette inhibition peut durer jusqu'à 3 semaines après l'injection sensibilisante du sérum de MASUGI. Les anticorps de lapin anti-sérum de canard manquent ou sont quantitativement réduits par rapport aux témoins. Le taux du sérum de canard circulant ne subit aucune modification visible.

(Cf. Schéma page 38)

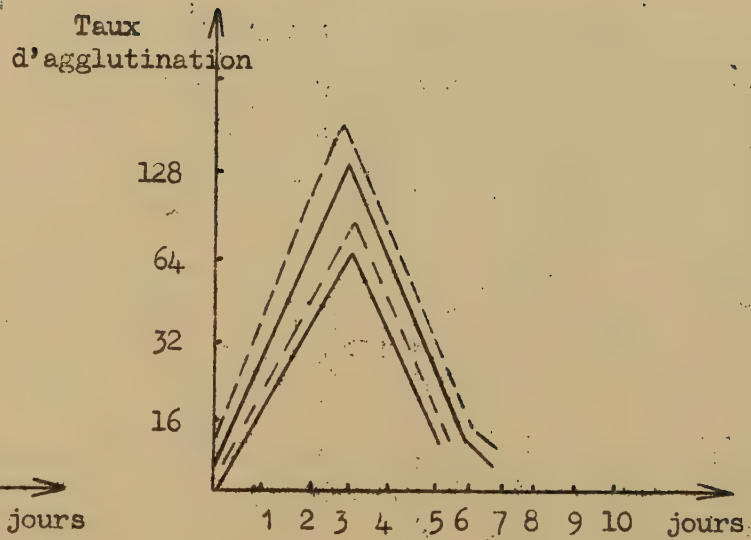
12,5 mg/Kg de cortisone représente la limite inférieure de la dose de protection. Avec 6 mg/Kg, les modifications inflammatoires ne sont supprimées que chez une partie des animaux. Le traitement à la cortisone n'a qu'une action retardatrice. Si le traitement à la cortisone est interrompu au 6ème jour après l'injection du sérum de MASUGI, il se développe une glomérulo-néphrite dont la marche est décalée d'une huitaine de jours par rapport aux animaux de contrôle, mais elle est légère.

ZOLLINGER en déduit une hypothèse qui rejoint celle de KAY : les membranes basales antigéniques du rein de lapin provoquent la formation d'anticorps anti-rein de lapin KN-AK chez le canard. Il est vraisemblable que ces anticorps sont couplés aux protéines du sérum de canard ES. Ce complexe se fixe aussitôt après injection au lapin sur la membrane basale des tubes contournés grâce à la perméabilité fonctionnelle spéciale de cette membrane. D'autre part les protéines



Anticorps anti-serum de canard ES-AK circulants

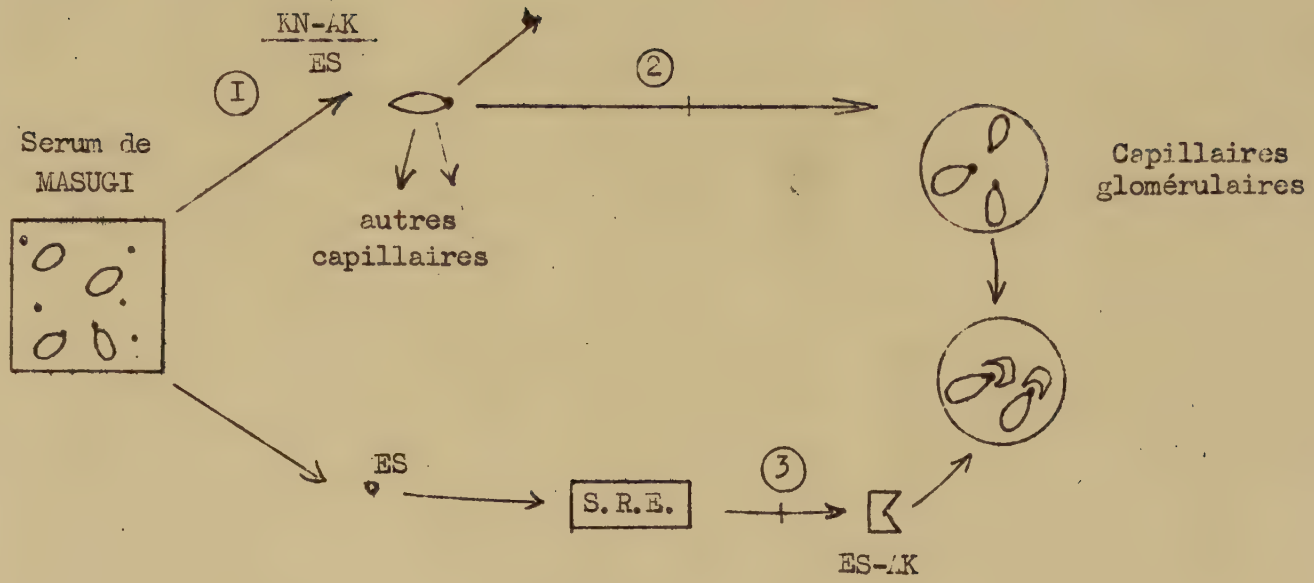
Cortisone : ———



Serum de canard ES circulant.

Contrôle : — — — —

Légende : Le taux des anticorps anti serum de canard circulants chez le lapin qui peut atteindre le 1/256 est presque complètement inhibé par la cortisone (taux d'agglutination inférieur au 1/4) tandis que le taux du sérum de canard circulant chez le lapin ne subit aucune modification visible.



Légende :

ES : sérum de canard : ● KN-AK : anticorps anti-rein de lapin : ○

ES-AK : anticorps anti-serum de canard : ⊏

$\frac{\text{KN-AK}}{\text{ES}}$: couple anticorps anti-rein de lapin et protéines de serum de canard: ○●

ES du sérum de canard non couplées aux anticorps KN-AK vont provoquer la formation d'anticorps anti-sérum de canard ES-AK dans le système réticulo-endothélial du lapin. La glomérulo-néphrite résulterait du conflit antigène-anticorps entre les anticorps anti-sérum de canard ES-AK et la molécule antigénique, composée par le couple globulines-anticorps anti-rein de lapin et protéines de sérum de canard, qui est localisé au paroi des capillaires glomérulaires.

(Cf. Schéma page 39).

Cette conception s'appuie sur trois faits précis : en effet la glomérulo-néphrite manque :

1°) quand le sérum injecté ne contient plus d'anticorps anti-rein de lapin (mélange du sérum de MASUGI avec un broyat de rein de lapin : SHADEL).

2°) quand les protéines du sérum de canard ES couplées aux anticorps anti-rein de lapin KN-AK n'atteignent pas les reins et fixent partout dans le système capillaire (ligature de l'artère rénale pendant 20 minutes après l'injection : SARRE et WIRTZ).

3°) quand la formation des anticorps anti-sérum de canard ES-AK est supprimée (action de la cortisone ou des rayons X : KAY, ZOLLINGER).

Après avoir préparé un sérum de lapin anti-rein de rat et l'avoir absorbé par une suspension de globules rouges de mouton (antigène de FORSMANN), puis de rats, LIPPMAN, CAMERON et CAMPBELL en ont isolé les globulines gamma par saturation au I/3 avec le sulfate d'ammonium. Ces globulines gamma empêchent la croissance des cultures de rein, de coeur et de cerveau de rat, mais d'aucun autre tissu. Il y a donc une spécificité d'organe. D'autre part, le sérum d'hommes atteints de néphrites glomérulaires agit comme ce sérum anti-rein. Il y a donc là une nouvelle expérience en faveur du rôle des auto-anticorps dans l'étiologie de cette maladie.

COLE et ses collaborateurs, en fractionnant les protéines glomérulaires, ont montré en 1951 que l'antigène est un complexe albumino-protéinique ou lipoï-

dique, tandis que HILL, CRINEHSHANK et CROSSLAND, grâce à la microscopie à fluorescence localisent plusieurs substances antigéniques dans les protéines de la membrane basale et dans le cytoplasme des tubes contournés.

Nous avons déjà fait ressortir l'intérêt et l'avantage de la méthode de MASUGI. Cependant, pour se rapprocher davantage des conditions d'apparition de la glomérulo-néphrite en clinique où le facteur infectieux joue un rôle indiscutable, les expérimentateurs ont tenté de créer des néphropathies à l'aide de techniques qui associent à la fois le procédé de MASUGI et l'allergie aux toxines streptococciques. Nous voulons parler des travaux de CAVELTI.

b) la néphrite du type CAVELTI :

Nous avons déjà cité au début de ce paragraphe les travaux de CASTAIGNE et RATHERY sur la production d'une auto-néphrotoxine, tandis que PEARCE en niait l'existence. KLINGE et KNEPPER rouvrent le sujet de l'auto-néphrotoxicité, et après avoir échoué dans leurs tentatives de reproduction des expériences de CASTAIGNE et RATHERY, ils utilisèrent une émulsion rénale et du sérum de porc comme adjuvant en injection intra-veineuse. Ils réussirent ainsi à provoquer des lésions glomérulaires. Cependant on peut se demander si le sérum de porc n'est pas à lui seul responsable des accidents et lésions, puisque l'injection d'albumine étrangère à un animal suffit à provoquer chez ce dernier une albuminurie, et que les chocs des injections répétées de sérum de porc lèsent inévitablement le rein. En 1939, SCHWENTKER et COMPLOIER ont pu déceler des anticorps anti-rein, fixant le complément dans le sérum de lapin, ayant reçu par voie intra-péritonéale une émulsion de tissu rénal additionné de toxines streptococciques. Ces auteurs confirmèrent leurs expériences en mettant en évidence des anticorps anti-rein dans le sérum de malades atteints de scarlatine.

De même CAVELTI, s'appuyant sur le fait qu'une glomérulonéphrite avait comme point de départ une angine à streptocoques béta-hémolytiques, ajouta aux broyats de rein homologue soit du streptocoque vivant ou tué, soit de leur toxine. L'auteur détermine le taux des anticorps non seulement par la méthode de

déviation du complément, mais aussi par l'agglutination des particules de collodion de CANNON et MARSHALL. Il en conclut que l'injection de broyat de rein homologue seul, de même que l'administration de germes ou de toxines seuls, ne produit jamais de formation d'anticorps. Par contre, le mélange de broyat rénal additionné de micro-organismes provoque régulièrement l'apparition d'anticorps spécifiques. L'addition du streptocoque béta-hémolytique se montra la combinaison la plus active.

Du point de vue clinique et histologique, CAVELTI obtint chez le rat en particulier des glomérulo-néphrites aiguës. L'infection streptococcique précédant la néphrite provoquerait une lésion toxique du tissu rénal ; le matériel rénal endommagé entre dans la circulation et le complexe streptocoque-tissu rénal altéré acquiert des propriétés antigéniques, qui provoqueraient la formation d'anticorps se fixant sur le rein sain avec production d'une néphrite glomérulaire.

Pour ANDRINI, ce serait plutôt le résultat d'une hypersensibilité de l'organe acquise, vis-à-vis des produits bactériens producteurs d'allergènes, et la période de latence qui, d'habitude, se place entre l'infection amygdalienne et la manifestation des lésions rénales représenterait le temps nécessaire à la sensibilisation. En effet l'utilisation des anti-histaminiques (antistine) diminuerait l'hématurie et l'albuminurie.

Cependant sur le plan expérimental, si les recherches de FRICK et de DONOSE semblent confirmer les résultats de CAVELTI, par contre HUMPHREY, MIDDLETON et SEEGAL (1953), PECK et THOMAS n'ont jamais pu obtenir ni signe clinique, ni signe anatomo-pathologique de néphrite chez le rat.

Actuellement, la glomérulo-néphrite du type MASUGI est le seul modèle expérimental, qui permet l'obtention avec régularité d'une néphrite de type allergique, tandis que les néphrites homologues obtenues jusqu'à maintenant sont très incertaines. Il ne semble pas pourtant que l'on ait réussi à reproduire chez l'animal le type idéal de la glomérulo-néphrite post-scarlatinienne.

2° - COEUR :

C'est pour tenter d'éclaircir la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu que CAVELTI entreprit en 1947 une série de recherches dans le but d'obtenir des auto-anticorps anti-coeur en injectant chez le rat un mélange de myocarde homologue et de streptocoques hémolytiques tués. Injecté dans le péritoine du rat, ce mélange provoque dans le sérum de ces animaux l'apparition d'anticorps anti-coeur. Ces derniers pouvaient être mis en évidence in vitro, par la technique des particules de collodion, sensibilisées par des extraits antigéniques de broyats de myocarde homologue, ou encore par la précipitation du mélange en proportion convenable de sérum et d'antigène.

En même temps, les études anatomo-pathologiques révélaient l'existence de lésions de l'endocarde et de la trame conjonctive du myocarde, consistant en infiltrats inflammatoires diffus ou nodulaires, le plus souvent périvasculaires, donnant quelquefois un aspect granulomateux avec atteinte de la substance fondamentale. L'analogie serait grande, mais non totale, avec le nodule d'ASCHOFF.

Dans une autre série d'expériences, CAVELTI a pu déclancher la fabrication d'auto-antigènes en soumettant les rats à une simple infection focale à streptocoques. La mise en présence de sérum de rat infecté et de sérum de lapin anti-coeur de rat donne une précipitation à la limite de ces différents sérums.

CAVELTI résume le mécanisme des phénomènes observés de la façon suivante :

1°) formation d'un antigène tissulaire par les produits streptococciques agissant sur les haptènes du tissu ou de l'organe mis en jeu.

2°) formation d'anticorps spécifiques de cet antigène ou haptène tissulaire.

3°) action pathogène des anticorps en réaction avec l'antigène présent dans le tissu ou l'organe "in situ".

Et CAVELTI de conclure "qu'au point de vue immunologique, il paraît bien probable que des agents infectieux ou des toxines puisseht provoquer la formation d'antigènes autonomes au niveau des tissus et que ceux-ci puissent jouer un rôle pathogène par l'intermédiaire des auto-anticorps. On peut aussi concevoir que des processus non infectieux, traumatisme, chaleur, froid, radiations, corps chimiques, actions endocriniennes peut-être, puissent favoriser dans certaines conditions la libération d'antigènes tissulaires autonomes".

Plus récemment, MURPHY et SWIFT auraient reproduit chez le lapin, de la même manière que CAVELTI, en soumettant des animaux à des injections focales répétées de streptocoques du groupe A, des lésions cardio-vasculaires, très voisines des lésions de la maladie de BOUILLAUD avec des granulomes semblables au nodule d'ASCHOFF.

JAFFE et STOLZ (1948) ont reproduit une myocardite allergique chez le rat, le cobaye, et le lapin, par injections en série d'extraits homologues de coeur associés à des streptocoques, tandis que MAC KEE et SWINEFORD échouaient dans leurs essais de cardites expérimentales.

Signalons enfin la thèse de BERNARD qui, par la méthode de CAVELTI, obtenait une agression du myocarde par son homologue strict modifié, soit par le contact passif de substances streptococciques, soit par un simple traitement physique (broyage fin au mortier), ce qui correspondrait, dans ce dernier cas, à la conception des processus non infectieux favorisant la libération d'antigènes tissulaires autonomes. Il essayerait ensuite de déterminer suivant la méthode de PRESSMAN et SHERMAN, la localisation des anticorps par l'iode radioactif, et par ce moyen observait :

- l'absence d'une fixation élective des globulines marquées au niveau du coeur ;

- la présence d'une forte proportion de ces globulines dans le sang (dûe certainement au rôle de transport du sérum) ;

- la concentration de ces globulines dans le foie et les reins qui, par leur fonction anti-toxique et métabolique, joueraient le rôle d'émonctoires.

3° - TISSU CEREBRO-SPINAL :

Sur le plan expérimental, ce sont les études portant sur le tissu cérébro-spinal qui ont apporté les arguments les plus convaincants à la conception de l'auto-sensibilisation. L'injection à un singe, d'extrait de cerveau de lapin, détermine souvent des troubles nerveux ou des lésions du névraxe. C'est REMLINGER, qui fut un des premiers à observer ces faits en 1920, au cours d'expériences, destinées à élucider la pathogénie des accidents de la vaccination antirabique. Mais, cette expérimentation n'est généralement assurée de réussir, que lorsque le tissu qui doit servir d'antigène est quelque peu altéré dans sa composition, par auto-lyse ou par action du virus de la vaccine. LEWIS constate en 1933, que des extraits alcooliques de cerveau de lapin sont antigéniques pour le lapin, lorsqu'ils sont activés par une protéine étrangère. SCHWENTKER et RIVERS obtiennent l'année suivante des anticorps anti-cerveau en injectant au lapin du cerveau homologue stérile, simplement maintenu à la température du laboratoire pendant 5 à 30 jours. L'apparition de lésions périvasculaires, disséminées dans toute la substance blanche, avec un degré notable de démyélinisation, a été confirmée et complétée par RIVERS, SPRUNT et BERRY (1933), RIVERS et SCHWENTKER (1935), FERRARO et JEWIS (1940).

Il faut cependant attendre la mise au point et l'utilisation des substances adjuvantes de FREUND, pour obtenir des encéphalomyélites typiques. Grâce à cette technique de FREUND, miss MORGAN d'une part (1946), KABAT, WOLF et BEZER d'autre part (1946) ont réussi à déclancher des encéphalomyélites typiques par injection de cerveau homologue, voire autologue. KABAT,

WOLF et BEZER sont allés en 1949 jusqu'à injecter à un singe un broyat de son propre tissu cérébral, prélevé par lobectomie préfrontale partielle et incorporé aux substances adjuvantes, et ont ainsi déclanché l'apparition d'une encéphalomyélite chez cet animal.

Presque tous les expérimentateurs ont attribué cette maladie expérimentale, à des auto-anticorps anti-cerveau, suscités par l'injection parentérale de substance nérébro-spinale.

Il était alors logique dans ces conditions, de rechercher les témoins d'une sensibilisation à la substance blanche :

- des anticorps sériques circulants recherchés au moyen de différentes techniques (fixation du complément, floculation, agglutination des particules de collodion sensibilisées à l'extrait de cerveau) furent mis en évidence, tandis que les réactions demeurèrent négatives chez les témoins.

- FREUND parvint tout récemment par la technique des parabioses à transmettre chez le rat des cas d'encéphalomyélites.

- enfin WAKSMAN et MORRISSON en 1950 trouvèrent une sensibilisation sous le mode tuberculinique, à la fois cutanée et cornéenne, au tissu cérébral, sensibilisation d'ailleurs en rapport avec le développement de la maladie expérimentale chez le lapin.

Enfin il y aurait encore un argument à l'appui de la conception auto-allergique de l'encéphalomyélite expérimentale, si son apparition pouvait être prévenue, par l'emploi de procédés habituellement efficace dans la prévention des phénomènes allergiques. A ce sujet, les travaux de FERRARO et CAZULLO aboutirent à l'établissement d'un "court-circuit immunologique". Ils protégeaient des cobayes, en leur injectant à titre préventif des substances de FREUND non pathogènes (c'est-à-dire privées de mycobactéries). Après l'injection du mélange pathogène (cerveau + substances adjuvantes), les cobayes ne font pas de maladies dans 9 cas sur 10, tandis que la proportion est inversée chez les animaux non protégés. Ils ex-

pliquent ce phénomène par une fixation sur les lieux d'injection des anticorps pathogènes par le mélange protecteur contenant l'haptène cérébral correspondant, ce qui lui évite d'aller se fixer sur les antigènes cérébraux.

A.C.T.H., cortisone (MEYER - KABAT), salicylate de soude à haute dose associé à l'acide para-aminobenzoïque (GOOD - CAMPBELL et GOOD) paraissent également posséder une action préventive remarquable.

Par contre, les anti-histaminiques de synthèse, théoriquement capables de neutraliser les effets de la libération de l'histamine qui est sensée accompagner tout conflit antigène-anticorps de siège tissulaire ont une action peu nette ou nulle.

4° - CRISTALLIN :

UHLENHUT (1903) démontre que le cristallin provoque facilement des anticorps quand on l'injecte sous la peau de l'animal chez qui il a été prélevé ; le sérum sanguin devient toxique pour l'autre cristallin. Ce fait servit, à l'époque, de base à une théorie de la cataracte.

HEKTOEN et SCHULHOF montrent en 1924 que les protéines cristalliniennes peuvent être isoantigéniques.

BURKY (1934) observe, après injection à des lapins de cristallin de lapin additionné de toxine staphylococcique, l'apparition de précipitines anti-cristalliniennes, à un taux élevé, dans le sérum de ces animaux. En outre, les lapins sont sensibilisés à l'extrait de cristallin appliqué sous forme de tests cutanés, et, le moindre traumatisme oculaire provoquerait chez ces animaux une ophtalmie, comparable à l'endophtalmitis phaco-anaphylactica.

Enfin J. FRANCOIS de LOUVAIN confirme ces travaux, et de plus, constate que des injections de broyats de cristallins à des lapins en gestation amènent l'apparition d'opacités cristalliniennes évidentes chez 2/3 des lapereaux.

5° - FOIE :

Après les travaux initiaux de HULOT et RAMOND (1901), FIESSINGER abordait dès 1907 la question sur le plan expérimental. Ayant obtenu la formation d'hépatotoxines chez l'animal, grâce à l'injection répétée de nucléo-protéines du foie, il a pu déceler dans le sérum, des anticorps capables de fixer le complément, en présence d'un antigène composé de nucléo-protéines de foie. Il trouva aussi cet anticorps dans le sérum de lapin sensibilisé par un extrait de son propre foie, recueilli par résection hépatique partielle aseptique.

FIESSINGER démontrait encore le caractère non absolument spécifique des anticorps dans leurs effets tissulaires, fait que PRESSMAN devait retrouver en 1949 : utilisant des iso- ou hétéro-anticorps hépatotoxiques, il obtint des lésions hépatiques, mais aussi, quoique plus faibles, des lésions rénales. Dans le sérum des animaux, la réaction se montrait positive avec l'antigène foie, mais aussi avec l'antigène rein. FIESSINGER pouvait aussi démontrer que la néphrotoxicité des hépato-toxines s'épuise avec un antigène rein, mais alors la fixation du complément est encore possible avec l'antigène foie. La toxicité des anticorps aurait deux aspects, l'un spécifique, l'autre non spécifique se manifestant avec n'importe quel parenchyme fragile.

6° - AUTRES ORGANES :

Outre le poumon dont nous parlerons dans un chapitre particulier, nous citerons parmi tant d'autres travaux expérimentaux l'expérience de METALNIKOFF sur les anticorps spermotoxiques, les tentatives de greffe de peau de VOISIN et les travaux de COLLIP, SELYE et de WILLIAMSON-FLUHMANN sur les hormones avec l'administration prolongée à des rats d'hypophyse de mouton qui provoquerait l'involution ovarienne caractéristique de l'hypophysectomie chez ces animaux.

CHAPITRE II

ISO ET AUTO-AGRESSIONS PULMONAIRES

La fixation des anticorps du sérum de canard anti-rein de lapin sur le tissu contenant l'antigène correspondant entraîne au niveau du rein une réaction de nature allergique et l'apparition de lésions électives qui rappellent fortement les lésions de la glomérulo-néphrite humaine.

Selon ce principe, des anticorps anti-poumons entraîneraient sans doute au niveau du poumon une réaction allergique, mais produiront-ils l'apparition de lésions spécifiques dont l'aspect rappellerait une affection pulmonaire, telle que la pneumonie par exemple ?

En effet, les signes cliniques et morphologiques de la pneumonie lobaire laissent penser fréquemment à un processus allergique (LAUCHE, LOESCHKE).

LAUCHE pense que dans la pneumonie lobaire, il ne s'agirait pas seulement d'une inflammation spécifique dans le sens qu'un agent défini produit une réaction définie dans l'organisme qu'il attaque ; le développement de la pneumonie serait lié à un état anaphylactique du poumon. Elle serait consécutive à une inflammation allergique dans un corps qui serait préalablement sensibilisé par un agent infectieux et qui répondrait à une réinfection de cet agent par une réaction intensive. Il est à noter la ressemblance entre la pneumonie lobaire et la réaction anaphylactique décrite par FRIEDBERGER.

A l'appui de cette conception, LAUCHE déclanche une pneumonie lobaire par réinfection de souris, qui avaient été sensibilisées antérieurement par des pneumocoques. Chez l'homme s'installerait à la suite d'une infection pneumococcique une immunité totale

qui deviendrait ensuite partielle avant de disparaître. Une réinfection qui atteindrait l'organisme pendant la période d'immunité partielle à la suite d'une infection pneumococcique telle qu'un rhume de cerveau, conduirait à une réaction hyperergique et amènerait une pneumonie lobaire.

LOESCHKE conçoit, comme LAUCHE, la pneumonie comme une réaction hyperergique dans un organisme sensibilisé aux pneumocoques.

Depuis le début du siècle, de nombreux travaux expérimentaux furent entrepris pour produire une pneumonie allergique. Dans l'ensemble, ils consistent à sensibiliser les animaux d'expériences à des protéines étrangères et à pratiquer l'injection déchaînante par voie intra-trachéale ou directement dans le parenchyme pulmonaire (KAMPMANN, FRIED ...).

Dès 1911, FRIEDBERGER essaie de provoquer une pneumonie allergique chez le cobaye à l'aide d'une "anaphylatoxine". Un cobaye A reçoit par voie intraveineuse 4 ml d'anaphylatoxine, obtenue par précipitation d'un mélange de sérum de mouton et de sérum de lapin anti-sérum de mouton. Un cobaye B de 200 grammes est traité avec 4 ml d'une solution au 1/4 de sérum de lapin anti-mouton par voie intra-veineuse, tandis qu'un cobaye C reçoit 0,10 ml de sérum de mouton, puis 3 semaines après 0,01 ml de ce même sérum. Dans les 3 cas les animaux présentaient de la dyspnée, des convulsions pouvant aller jusqu'à la mort. L'examen microscopique des poumons révèle un emphysème assez poussé, une légère hyperémie locale, mais dans aucun cas il ne trouve de traces d'oedème.

Citons, pour mémoire, les travaux sans résultats tangibles de BUSSON, ISHIOKA, SCHLECHT et SCHWENTKER, OPIO, SHARPE et BLAKE, CANNON et FALK, JULIANELLE.

En 1932, A. LINDAU obtient chez des cobayes sensibilisés au sérum de cheval une inflammation pulmonaire, mais il ne trouve que rarement de la fibrine. Par contre il ne décèle aucune réaction importante dans les poumons des animaux non sensibilisés.

KRAUSPE et THIESS (1933) obtiennent avec le sérum de cheval des inflammations hyperergiques chez l'animal qu'ils considèrent comme des pneumonies (oedème, exsudation des leucocytes) de forme particulière (absence de fibrine et nécrose des foyers centraux).

Toujours en 1933, FRIED sensibilisa des animaux au sérum anti-diphtérique et pratiqua l'injection déchaînante directement dans le poumon. Il obtint, comme KRAUSPE, une inflammation du parenchyme pulmonaire avec oedème et afflux de leucocytes. Cependant il est peu propable que FRIED ait obtenu une pneumonie lobaire franche, car il ne trouva que rarement de la fibrine et ne vit pas de stade fibrineux proprement dit.

En 1934, KAMPMANN injecta à intervalles de 6 jours 5 ml de sérum de cheval à des cobayes par voie intra-péritonéale. A la 8ème injection, les animaux qui présentaient une réaction dermique allergique après une injection sous-cutanée de sérum de cheval, recevaient l'injection déchaînante par voie intra-trachéale, à l'aide d'une sonde, afin d'éviter l'introduction des bactéries de la bouche dans le poumon. Contrairement à NEUFELD, KAMPMANN n'arrive pas à mettre en évidence une augmentation de l'agglutination des pneumocoques par le sérum sanguin ansi sensibilisé. Les animaux sont tués d'un coup sur la nuque entre 1 heure et 5 jours après l'injection intra-trachéale. Les poumons sont colorés à l'hématoxyline.

KAMPMANN remarque déjà, une heure après l'injection déchaînante chez les animaux sensibilisés et chez les non sensibilisés, une dilatation visible des tissus conjonctifs péri-bronchiaux et péri-vasculaires. FRIED l'interprête comme une multiplication du tissu cellulaire. KAMPMANN la considère plutôt, comme la conséquence d'un oedème alvéolaire généralisé qui ne tarde pas à s'installer. Cet oedème est accompagné d'une hyperémie locale, et les capillaires renferment déjà de nombreuses cellules éosinophiles. 5 heures après l'injection déchaînante, les alvéoles sont pleines d'éléments cellulaires, en particulier

de leucocytes. Chez les animaux non sensibilisés ayant reçu l'injection déchaînante, ce processus existe également, quoique moins développé. Un lobe entier peut être atteint. Dans certains cas, quoique rarement, il remarque de la fibrine 24 heures après l'injection, et dans quelques petits vaisseaux il trouve des thromboses et quelques traces de nécroses. Dans les stades plus tardifs, il trouve par place des globules rouges dans les alvéoles, image rappelant le stade de l'hépatisation rouge. KAMPMANN conclut, que les processus pneumoniques, obtenus par injection intra-trachéale de sérum de cheval chez des animaux sensibilisés et non sensibilisés à ce sérum, ne correspondent pas aux images de la pneumonie fibrineuse humaine.

En 1937, FEENDERS et NEUMEYER, s'inspirant de la méthode de MASUGI, injectent à des rats un sérum anti-poumon de rat. A l'examen histologique, ils ne voient qu'une réaction générale hyperergique, sans trace de pneumonie proprement dite.

Pour ASKENAZY (1940), le poumon normal est doué d'un pouvoir immunisant. Il s'appuie sur les travaux de H. SALFELD et WEICHSEL (1937) qui obtiennent des sérums anti-poumon en injectant au lapin de l'extrait alcoolique de poumon de boeuf (haptène) additionné de sérum de porc. Ces sérums donnent des réactions de déviation de complément positives.

En 1941, dans leur étude des propriétés des anticorps anti-organes (anti-foie, anti-rein, anti-poumon) préparés par injections d'organes de rat à un lapin, HENLE et CHAMBERS obtiennent des tests d'agglutination et des réactions de fixation de complément, entre les anticorps et les particules dérivées du filtrat de la suspension d'organe correspondant par centrifugation à grande vitesse. De la même manière, ils obtiennent des réactions croisées qui ne dépendent pas de la présence éventuelle d'hémagglutinines dans le sérum. Toutes les particules antigéniques montrent un certain degré de spécificité d'organe sauf le pancréas. Ils expliquent ces réactions croisées par la nature chimique et l'identité cytologique liée aux mitochondries des particules antigéniques.

En 1948, au cours de ces travaux sur la localisation spécifique des anticorps anti-organe, PRESSMAN prépare des sérums de lapin anti-organes de rat (poumon, rein) et un sérum de lapin anti-ovalbumine. Les iso-anticorps circulants sont mis en évidence par la technique des particules de collodion. C'est à partir de ces sérums de lapins immunisés que PRESSMAN prépare les globulines anticorps. Ces globulines gamma, supports essentiels de l'activité immunologique, sont isolées des sérums suivant la méthode de fractionnement de COHN, basée sur la diminution de solubilité des protéines par addition d'alcool au milieu : après séparation du caillot qui élimine la fibrine, le sérum est mis d'emblée dans les conditions de séparation de la fraction II de COHN (pH = 6,8-6,9 ; alcool = 25 % ; température = 0° abaissée par la suite à -5° par un mélange de glace et de sel). Le précipité obtenu est séparé du liquide surnageant, puis dissout dans l'eau. L'auteur étudie la spécificité de ces globulines in vitro et in vivo.

a) in vitro :

A 0,4 ml d'une solution à 2 mg de globulines dans l'eau physiologique, il est ajouté 0,2 ml du liquide surnageant opalescent, obtenu par centrifugation à 1000 tours/minute pendant 30 minutes à la température de la pièce d'un homogénat à 10 % de tissu de rat fraîchement préparé. Les tubes sont incubés à 37°5 pendant 1 heure, conservés toute la nuit à 4° C et sont lus après centrifugation pendant 10 minutes à environ 500 tours/minute.

(Cf. Tableau page 54).

b) in vivo :

PRESSMAN et SHERMAN ont essayé les affinités des iso-anticorps dans les tissus grâce aux substances radioactives. Plusieurs isotopes radioactifs ont été utilisés dans les recherches immunologiques pour marquer les protéines anticorps : le soufre S^{35}, le phosphore P^{32} et l'iode I^{131}. Le radio-isotope utilisé de préférence est l'iode, car il se fixe facilement

Tableau de PRESSMAN

Extent of reaction						
fraction globulinique	saline	rein	poumon	coeur	cerveau	foie
Anti RK	v.f.tr.	++++	++	+	tr.	+
Anti RL	v.f.tr.	++	++++	+	tr.	+
Anti OV	f.tr.	tr.	tr.	tr.	tr.	tr.
Saline	0	f.tr.	0	tr.	0	0

Légende :

v.f.tr. = traces très légères
f.tr. = traces légères
tr. = traces

Anti RK = anticorps anti-rein
Anti RL = anticorps anti-poumon
Anti OV = anticorps anti-ovalbumine

Saline = sérum physiologique.

et solidement aux molécules de protéines et que cette fixation n'entraîne pas de modifications notables des propriétés des molécules marquées. EISEN et KESTON ont pu montrer la stabilité du marquage radioactif, en mesurant au cours du temps la quantité de radioactivité, qui suit la protéine dans sa précipitation par l'acide trichloracétique. Ils ont trouvé que, après un stockage d'un mois à 4° C, la quantité de radio-iode précipitant avec la protéine n'avait pas changé. Ces anticorps présentent la même capacité de former un précipité spécifique avec l'antigène.

L'ioduration de la solution de globulines est réalisée à basse température en y ajoutant une solution iodo-iodurée de radio-iode à pH = 8-9. Après dialyse, les protéines iodées sont administrées à des rats neufs par injection intraveineuse. La quantité de produits administrés par animal, représente les globulines gamma obtenues à partir de 1 ml de sérum. Les animaux sont tués à des intervalles de 3, 6, 10, 13, 18, et 25 jours après l'injection et perfusés avec du sérum physiologique à 0,9 % par l'intermédiaire d'un cathéter introduit dans la veine jugulaire. La perfusion est poursuivie jusqu'à ce que le liquide recueilli à la sortie des veines fémorales soit du sérum physiologique pur. On prélève alors les tissus ou organes désirés : reins, foie, poumons, coeur, rate, muscle en vue de la mesure de leur radioactivité. Cette mesure se fait au compteur de GEIGER. Connaissant le poids des échantillons, on ramène la radio-activité au milligramme de tissu ou d'organe. On en tire le pourcentage fixé par gramme de tissu du produit administré.

PRESSMAN publie les résultats dans un tableau ou les concentrations de radioactivité du sang, du poumon, du rein, du foie, du cerveau, du coeur et de la rate sont portées pour les différents sérums anti-organes utilisés, et suivant des intervalles de temps croissants.

Dans le cas du poumon, c'est le sérum anti-poumon qui lui communique la plus forte radioactivité, tandis que les autres sérums anti-tissus ne sont pas plus actifs que le sérum de contrôle anti-ovalbumine. Dans le cas du rein, la plus forte radioactivité est obtenue avec le sérum anti-rein et le sérum anti-poumon. Les anticorps du sérum anti-poumon, qui se localisent dans le rein, paraissent être semblables aux anticorps du sérum anti-rein, qui se localisent dans le rein. Les sérums anti-cerveau et anti-coeur semblent présenter une plus grande affinité pour le rein que les sérums anti-foie et anti-ovalbumine. Dans le cas du foie, la radioactivité communiquée par tous les sérums anti-tissus est légèrement supérieure à celle apportée par le sérum de contrôle anti-ovalbumine, tandis que dans le cas du cerveau et du coeur, aucun sérum anti-tissus ne semble avoir d'affinité particulière pour ces organes. Enfin la radioactivité du sang serait proportion-

nelle à la quantité de protéines radioactives injectées et inversement proportionnelle à la durée de l'expérience.

Les expériences précédentes montrent que le sérum anti-poumon contient des composants, probablement des anticorps, qui se localisent spécifiquement dans le poumon et le rein. Les anticorps, qui se localisent dans le rein, peuvent être partiellement séparés des anticorps, qui se localisent dans le poumon, par absorption du sérum anti-poumon avec les sédiments du rein, extraits à l'acétone. Cette séparation indique que le poumon de rat contient probablement des antigènes, qui n'existent pas dans le rein. Les propriétés du composant du sérum anti-poumon, qui se localise dans le rein, sont les mêmes que celles du composant du sérum anti-rein, qui se localise dans le rein : les deux substances se fixent dans les glomérules et sont absorbées par la fraction d'homogénat de rein qui est insoluble dans l'eau physiologique, l'acétone, l'alcool et l'éther. De cette manière, le poumon et le rein de rat possèdent en commun des substances antigéniques identiques ou au moins très fermement apparentées. Or, le tissu glomérulaire et le tissu pulmonaire sont formés essentiellement de tissus conjonctifs hautement vascularisés ; il se pourrait donc que cet antigène commun soit lié au tissu conjonctif. Une telle considération justifierait non seulement la localisation croisée des sérums anti-poumon et anti-rein, mais aussi la localisation de ces sérums dans d'autres tissus conjonctifs richement vascularisés (foie, rate ...). On pourrait s'attendre à ce que le sérum anti-poumon produise une néphrite : c'est CHIKAMITSU qui confirma cette hypothèse en obtenant une glomérulo-néphrite chez le lapin à partir d'un sérum de canard anti-poumon de lapin. CHIKAMITSU et PRESSMAN en conclurent que, les effets toxiques et croisés du sérum anti-rein et anti-poumon, seraient dûs à des anticorps dirigés contre les vaisseaux sanguins en général. Cet argument est confirmé par les faits suivants :

- SMADEL absorbe le facteur néphrotoxique du sérum anti-rein par un homogénat de foie.

- SEEGAL et LOEB produisent une glomérulo-néphrite chez le rat avec un sérum de lapin anti-placenta de rat.

- BAUER prépare un sérum de lapin anti-coeur de rat qui, administré par voie intraveineuse provoque chez le rat un choc anaphylactique (hyperémie, oedème pulmonaire). Par petites doses répétées, il entraînerait au niveau du poumon des processus prolifératifs qui rappelleraient une pneumonie rhumatismale.

PRESSMAN va jusqu'à suggérer, que la glomérulonéphrite pourrait aussi bien naître de l'interaction des streptocoques et du tissu pulmonaire, ou de tout autre tissu conjonctif richement vascularisé.

En 1950, FRICK étudia la production chez le rat d'auto-anticorps pulmonaires en injectant au rat une suspension de poumon homologue, suivant la technique des substances adjuvantes de FREUND. Ces substances adjuvantes sont composées de mycobactérium tuberculosis tué (quelquefois mycobactérium butyricum, mycobacterium phlei, nocardia asteriodes), d'huile de paraffine fluide et d'un émulsionnant proche de la lanoline, destiné à provoquer avec le broyat tissulaire une émulsion de type eau dans l'huile. Les substances adjuvantes auraient une action quadruple (VOISIN) :

a) elles ralentissent la résorption de l'antigène, qu'il s'agisse d'antigènes hydrosolubles emprisonnés dans les gouttelettes d'eau, ou d'antigènes liposolubles dissouts dans la nappe huileuse ; huile de paraffine et émulsionnant combinent leur action pour entraîner ce ralentissement qui équivaut à une injection prolongée d'antigène (EHRICH, HULBERT).

b) elles provoqueraient la formation d'un granulome inflammatoire local à base de lymphocytes, de plasmocytes et surtout d'histiocytes parfois groupés en cellules géantes : cette action est uniquement locale car si l'on injecte l'antigène dans un membre et les substances adjuvantes dans l'autre, leur action disparaît (KABAT, WOLF). Les cellules du granulome jouent certainement un rôle dans l'élaboration des anticorps. Les trois éléments constituants

s'unissent pour provoquer cette réaction inflammatoire. Le rôle du B.K. semble essentiel.

c) une action générale stimulante de l'immunité sur l'organisme receveur n'est pas exclue. Un organisme tuberculisé se sensibilise plus facilement qu'un autre à un antigène quelconque.

d) enfin ces substances diminuent la toxicité des antigènes. Les trois constituants renforcent réciproquement leurs actions individuelles. Le bacille tuberculeux joue vraisemblablement un rôle modificateur vis-à-vis des antigènes tissulaires. FRICK administra ainsi à des rats une injection intra-péritonéale de 1 ml d'antigène composé par 0,2 mg de B.K. de type humain tués par la chaleur, 0,5 ml d'huile de paraffine stérile, 0,25 ml de lanoline stérile et 0,25 ml d'une suspension de poumon de rat à 20 % dans le sérum physiologique.

L'auteur provoqua ainsi l'apparition d'auto-anticorps anti-poumon décelables in vitro par la réaction de fixation du complément, et, in vivo par des modifications histologiques du poumon qu'il assimila à une pneumonie lobaire diffuse. Par contre dans la première série de contrôle, 5 rats ne reçurent que des substances adjuvantes sans poumon homologue : aucun anticorps ne put être mis en évidence, tandis que les poumons étaient intacts. Dans une seconde série de contrôle, les animaux ne reçurent qu'une suspension de poumon homologue à 20 % dans le sérum physiologique, sans substances adjuvantes. L'auteur ne trouva ni anticorps, ni trace de pneumonie.

L'utilisation de tuberculine au lieu de corps microbiens desséchés ne change pas les résultats, alors que la suppression de toute substance tuberculeuse supprime l'auto-antigénicité des suspensions de poumon.

Dans la discussion de ces résultats, FRICK rapporte les lésions pulmonaires à l'action d'auto-anticorps pulmonaires. Cependant comment expliquer que dans certains cas on trouve une pneumonie, alors qu'il n'y a pas d'anticorps décelable, et que dans d'autres

cas il n'y ait aucune modification pulmonaire tandis que le taux des anticorps est très élevé ?

L'auteur se rapporte alors aux faits, que l'importance des lésions n'est pas proportionnelle aux taux d'anticorps (CAVELTI) et, que le processus de la maladie épuise ces anticorps qui disparaissent du sérum au fur et à mesure que les lésions s'amplifient (SARRE).

Dans une autre série d'expériences, FRICK injecte à des rats 15 ml de sérum de lapin anti-poumon de rat. L'autopsie des animaux montre l'image d'une pneumonie moyennement grave. Un rat de contrôle supporte parfaitement l'injection de 15 ml de sérum de lapin neuf sans présenter de traces de pneumonie.

Et FRICK conclut que les auto-anticorps ouvrent une voie vers l'explication de la pathogénèse des lésions allergiques dans la tuberculose.

En 1954, dans une étude sur la spécificité des anticorps anti-organes, OTTO prépare un sérum de lapin anti-poumon de rat qu'il injecte à des rats à la dose de 2 ml. Comme contrôle, il administre à d'autres rats du sérum anti-diphtérique ou une solution colloïdale de rouge congo à 10 %. Les rats sont saignés à intervalles de 1 à 14 jours. Il prélève les poumons, le foie, les reins.

L'auteur examine les coupes histologiques et les commente :

- Poumons : chez les rats traités par le sérum anti-poumon, on trouve après 24 heures un oedème remarquable. A côté de régions peu ou pas touchées, on remarque des plages où les parois septales sont fortement distendues et sont envahies par l'oedème. De temps en temps, il est si important que la structure du poumon est méconnaissable. L'épithélium alvéolaire est gonflé et repoussé dans la lumière de l'alvéole. L'oedème progresse par voie sanguine.

Occasionnellement l'oedème est accompagné d'emphysème. On ne le trouve que rarement dans les alvéoles. On peut voir, dans la lumière des bronches et

des alvéoles, des erythrocytes. Observés 24 heures après administration du sérum anti-poumon, les tissus de conjugaison périvasculaires des gros vaisseaux pulmonaires sont fortement distendus et, les fibres collagènes de ces tissus de conjugaison sont gonflées. Les lymphatiques et les tissus périvasculaires sont envahis de telle sorte par l'oedème que les vaisseaux en coupe transversale semblent nager dans cet oedème. Une réaction cellulaire plus ou moins intense progresse à travers le parenchyme pulmonaire en apportant des éléments mononucléaires, lymphoïdes et éosinophiles. La rapidité d'apparition de l'oedème dépend du mode d'administration du sérum. La voie intraveineuse est plus efficace que la voie sous-cutanée.

Les lames d'animaux tués 8, 9, 10, 12 et 14 jours après l'administration du sérum anti-poumon ne montrent plus d'oedème intersticiel du poumon. Par contre, on trouve près du hile des régions d'atelektasie. L'interprétation de ces atelektasies est rendue difficile par le fait qu'elles se rencontrent fréquemment dans les poumons de rats normaux ; l'auteur pense cependant qu'elles sont consécutives au traitement.

Enfin OTTO estime que l'examen des lames de poumons de rats traités par le sérum anti-diphtérique et le rouge congo, montrant les mêmes modifications histologiques, avec les mêmes oedèmes intersticiels, que les lames de poumons touchés par les anticorps anti-poumon, met en doute la spécificité de ces anticorps anti-organe.

- Foie : la réaction vasculaire, comme celle qui est décrite dans le poumon, est absente. Occasionnellement, on peut noter, 24 heures après l'administration du sérum anti-poumon, des signes morphologiques d'une atteinte plus ou moins sévère du foie, se caractérisant par des désordres cytoplasmiques des cellules hépatiques. Ces cellules sont gonflées, et leur cytoplasma est repoussé en masses floconneuses et hétérogènes, contre les parois cellulaires et contre le noyau. Des ponts filamenteux de cytoplasmes peuvent relier les plages cytoplasmiques péri-nucléaires et pariétales. Parfois le noyau disparaît et le centre de la cellule devient optiquement vide.

On peut trouver, après 3 ou 4 jours, quelques nécroses cellulaires réparties très irrégulièrement sur la surface de la coupe. Les désordres les plus importants du foie sont consécutifs à une administration du sérum par la veine de la queue. L'injection sous-cutanée n'amène ni nécroses, ni modifications protoplasmiques.

Seule l'injection intra-veineuse de sérum anti-diphtérique et de solution de rouge congo à des doses non physiologiques, relativement élevées pour l'animal (3 ml) peut amener quelques lésions histologiques du foie, mais ces manifestations sont très peu développées et ne prennent d'ailleurs pas d'extension.

- Rein : 24 heures après l'injection, seuls quelques glomérules sont légèrement gonflés. Ils renferment un petit nombre d'érythrocytes. On trouve des traces d'albumine dans la capsule de BOWMANN et dans la lumière des tubes contournés.

8 à 10 jours après le traitement au sérum anti-poumon les endothelia des capsules de BOWMANN sont enflés. L'albumine est de plus en plus importante. Les glomérules sont même hyalinisés par place et adhérents à la capsule. On trouve quelques nécroses glomérulaires, identiques à celles qui sont observées dans la néphrite de LOEHLEIN. Dans les voies urinaires, on peut mettre en évidence des cylindres granuleux. Les désordres histologiques rénaux ainsi obtenus se rapprochent fortement des lésions décrites par MASUGI dans ses recherches sur l'action du sérum anti-rein dans la production de la glomérulonéphrite.

24 heures après administration du sérum anti-diphtérique on remarque d'abord dans le rein les mêmes lésions que celles obtenues avec le sérum anti-poumon. Les glomérules sont gonflés et remplis d'érythrocytes ; occasionnellement on trouve de l'albumine dans la lumière des tubes contournés.

Par contre, les lésions histologiques obtenues 8-10 jours après administration du sérum anti-diphtérique se distinguent de celles causées par le sérum anti-poumon. On trouve bien dans ces cas une

quantité élevée d'albumine, mais il manque les nécroses glomérulaires et les processus prolifératifs de la capsule de BOWMANN. D'autre part on ne note aucune réaction vasculaire du rein, aussi bien chez les animaux traités par le sérum anti-poumon que chez les animaux traités par le sérum anti-diphtérique.

OTTO conclut que ses tentatives pour obtenir une pneumonie allergique expérimentale à l'aide d'un sérum anti-poumon suivant la technique de MASUGI ont abouti à un échec. Et l'auteur ajoute que l'état actuel de nos recherches sur les iso-anticorps anti-organe n'apporte aucune preuve de leur spécificité.

C H A P I T R E I I I

LES AUTO-ANTICORPS ET LES GREFFES

Aujourd'hui la théorie immunologique des échecs de greffes d'organe semble prévaloir sur toutes les autres.

VOISIN et MAURER en France, MEDAWAR, ALGOVER et coll., DEMPSTER et coll. à l'étranger ont cherché à mettre en évidence le rôle des anticorps dans l'échec des iso- et hétéro-greffes de peau, et à définir les conditions dans lesquelles les greffons se mortifient. En effet, sauf exception, les iso- et hétéro-greffes ne prennent jamais durablement. Pour MEDAWAR, l'homogreffe mettrait en jeu des toxines et elle serait détruite par suite d'un conflit antigène-anticorps. Cette théorie de production d'un anticorps immun s'appuie sur le fait qu'une seconde greffe effectuée chez un animal ayant déjà subi une transplantation, s'élimine beaucoup plus rapidement que la première, et que les greffes multiples se mortifient plus vite que les greffes uniques. Ainsi le premier transplant produirait une véritable iso-immunisation de l'animal, quoiqu'il soit impossible à MEDAWAR de montrer l'existence d'un anticorps circulant.

ALGOVER et coll. n'ont pas pu obtenir de précipitation entre le sérum de lapin traité par des injections d'extraits de peau et une suspension de cet extrait, et le sérum n'avait aucune propriété cytotoxique vis-à-vis d'une culture de tissu cutané du donneur. Le seul test témoignant de la présence possible d'anticorps était une lymphocytose chez le donneur traité par le sérum du receveur homogreffé.

Partant du principe qu'il s'agissait d'anticorps, de nombreux auteurs essayèrent dans leurs tentatives

de greffes, les méthodes générales qui ont fait leurs preuves contre les processus allergiques avec un résultat médiocre. La qualité antigénique de la peau n'est pas modifiée par les basses températures, ni par l'irradiation X (RABINOVICI), quoique DEMPSTER obtienne une survie plus longue du greffon (c'est-à-dire une réactivité antigène-anticorps amoindrie) par irradiation du donneur ou du receveur. En vain, CONWAY injecte de la hyalurodinase sous le greffon et administre du dicoumarol au greffé, afin d'éliminer les thromboses vasculaires pouvant survenir à l'occasion du conflit antigène-anticorps. Cependant les anti-histaminiques donnent une prolongation de 50 à 120 % de la durée de survie du greffon et la désensibilisation du receveur par injection intra-péritonéale d'extrait cutané du donneur amène une survie des greffes trois fois plus longue.

Enfin VOISIN et MAURER cherchent à mettre en évidence le rôle des anticorps dans l'échec des homogreffes de peau chez le lapin ou le cobaye :

a) au moyen d'hétéro-anticorps anti-greffon, soit en injectant à des cobayes greffés le sérum de lapin sensibilisé à la peau des cobayes donneurs, soit en sensibilisant des lapins avec la peau d'autres lapins en utilisant les substances adjuvantes de FREUND. Chaque animal sensibilisé était ensuite greffé avec la peau de l'animal ayant servi à la sensibilisation. Les greffons moururent beaucoup plus rapidement.

b) par la production d'une dermatose expérimentale chez les lapins greffés, préalablement sensibilisés de la série précédente. Cette dermatose était faite d'une alopécie en clairière, avec amincissement de l'épithélium et, nécrose des follicules pileux superficiels, avec repousse de jeunes follicules sous-jacents. De telles lésions ne s'observèrent, ni chez les animaux ayant reçu en injection des substances adjuvantes seules, ni chez les animaux n'ayant pas subi une homogreffe de peau ultérieure, comme si celle-ci avait servi d'injection de rappel nécessaire. Enfin des autogreffes de peau pratiquées chez des animaux atteints eurent une évolution souvent anormale avec résorption d'une partie du greffon.

c) par transmission passive de l'hypersensibilité au greffon. On a prélevé, dans chaque série d'expériences, les tissus lymphoïdes spléniques et les macrophages péritonéaux de huit cobayes greffés 21 jours auparavant avec la peau d'un cobaye donneur.

Les cellules de ces prélèvements ont été injectées à 2 cobayes greffés 2 jours plus tôt avec la peau du même donneur. La plupart des expériences montrèrent la mort anticipée des greffons des cobayes qui reçurent les injections de cellules.

On peut expliquer logiquement ces expériences par le fait que les animaux ainsi traités se sont sensibilisés à la peau du donneur et ont élaborés des anticorps anti-peau qui peuvent être considérés comme des auto-anticorps.

Un aspect immunologique particulièrement intéressant d'homotransplantation rénale fut fourni par la tentative de greffe réalisée chez l'homme en 1952, par MICHON, OECONOMOS et HAMBURGER. Il s'agissait d'une greffe syngénésioplastique, en raison de l'étroite parenté existant entre le transplant (mère) et le receveur (fils). Ce type de greffe offre en effet des conditions exceptionnellement favorables, si l'on songe surtout que l'organisme receveur fut privé de rein pendant les sept jours précédents, ce qui augmente au maximum la réceptivité expérimentale des homogreffes. Or malgré toutes ces conditions idéales, le greffon succomba après 21 jours à l'inéluctable "maladie du transplant". Il fut impossible de mettre en évidence dans le sérum du greffé des anticorps anti-transplant, et le taux du complément sanguin n'avait pas baissé. Cependant les auteurs purent constater :

- au point de vue sérologique l'augmentation progressive dans le sang du receveur des globulines sériques support probable des anticorps, sans qu'il soit possible de dire si cette modification était liée à l'apparition d'anticorps.

- au point de vue histo-pathologique, l'infiltration massive des espaces intersticiels par des plasmo-

cytes ou des lymphocytes avec modification circulatoire considérable ; cet ensemble de lésions fait penser à une réaction anaphylactique localisée au parenchyme rénal.

Quoique le greffon ait succombé sans les signes habituels d'un conflit anticorps-antigène, HAMBURGER, persiste à penser que les échecs d'homotransplantation rénale doivent être étudiés sous l'angle immunologique.

SIMONSEN a noté chez des animaux néphrotransplantés une prolifération des plasmocytes dans la pulpe rouge et autour des follicules. Dans des expériences de transplantations successives cette prolifération est plus marquée. De même SIMONSEN, puis EYQUEM et OUDOT signalent cette même élévation des plasmocytes dans la rate iso-greffée et l'on sait que celle-ci produit des anticorps contre le receveur, dont le test de COOMBS devient positif. En effet EYQUEM et OUDOT constatent que, chez des chèvres de même groupe sanguin, la transplantation de la rate d'un animal à un autre, était suivie d'une anémie hémolytique avec érythrophagocytose très importante dans le tissu splénique, et apparition au 5ème jour d'une réaction directe de COOMBS positive qui atteint son maximum de positivité au 10ème jour après l'intervention et, s'accompagne dans le sérum du receveur d'un anticorps décelable à l'aide de la réaction indirecte de COOMBS. Ces phénomènes peuvent être attribués à la coexistence de la réaction du receveur contre l'organe greffé et de celle du greffon contre le receveur.

SIMONSEN observe chez le chien un processus analogue dont le maximum d'intensité apparaît au 8ème jour après la greffe et qui se caractérise par une anémie avec réaction directe de COOMBS positive. Chez certains de ces animaux, on a vu apparaître un anticorps différent des iso-agglutinines et actif sur les globules rouges de l'animal prélevés avant la transplantation.

MALGOUZOU pense que, outre le facteur groupe sanguin qui ne doit pas être négligé, l'échec des homo- et hétéro-transplants serait dû à la production d'un anticorps anti-rein transplanté. Le manque de

spécificité rénale de l'iso-anticorps anti-rein obtenu par sensibilisation de canards avec des reins de lapin, la précocité des lésions observées dans les greffes, lui suggèrent l'existence à l'état préformé dans l'organisme, d'un auto-anticorps anti-rein comparable à l'auto-agglutinine froide du lapin et de l'homme (MILLET). Par une méthode de fibro-floculation, il met en évidence chez l'animal normal cet anticorps spécifique, actif in vitro sur le tissu rénal. Normalement l'organisme n'est pas intéressé par l'action de ces auto-anticorps dont l'optimum thermique est à 4° C. Mais si pour une raison quelconque, l'intégrité cellulaire est lésée, on voit l'amplitude d'action de l'anticorps froid s'étendre jusqu'à la température de l'animal, tandis qu'apparaissent des lésions dûes à la fixation des dits anticorps. L'homogreffe se comporterait comme un tissu lésé vis-à-vis de l'auto-agglutinine.

Dans les cas de consanguinité qui sembleraient nous ramener aux conditions biologiques d'auto-transplantations qui sont assurées aujourd'hui de succès, les résultats ne sont pas meilleurs. Citons cependant les greffes pulmonaires de CREIGHTEN qui obtient une survie double avec des chiens d'une même portée.

Les auteurs sont d'accord pour faire jouer un grand rôle au système lymphatique dans la destruction des greffes. La destruction correspond à une infiltration massive de l'organe greffé par des éléments mononucléés. Un greffon rénal, enfermé dans un sac de polyéthylène, donne des résultats remarquables (DAVID HUME et coll.). WOODRUFF qui effectue des transplants dans la chambre antérieure de l'oeil trouve que les greffes prennent très bien si elles ne sont pas vascularisées. Après un délai d'un mois, si le greffon se vascularise, il ne meurt pas.

Il est évident que tous ces travaux, et en particulier ceux de VOISIN semblent apporter des arguments solides en faveur du rôle des anticorps dans l'échec des homogreffes. Leur réussite serait vraisemblablement liée au bloquage des iso-anticorps homologues.

CONCLUSION

A la fin de cette première partie, nous voyons que l'interprétation des lésions provoquées par les anticorps anti-organe est un problème délicat et complexe.

Actuellement, à quelques rares exceptions près (FRICK, KRAUSPE et THIESS), les tentatives pour reproduire une pneumonie allergique expérimentale à l'aide d'anticorps anti-poumon ont été vaines. Les lésions obtenues à partir d'un sérum anti-poumon qui correspondraient à des réactions inflammatoires locales, sans analogie avec les signes morphologiques de la pneumonie lobaire, seraient aussi bien obtenues à l'aide d'anticorps non spécifiques (FRIED, OTTO), et même avec un sérum normal étranger (LINDAU, KAMPMANN).

D'autre part, les anticorps anti-poumon sont capables de provoquer dans le foie et le rein des lésions identiques à celles obtenues par action d'anticorps anti-rein (sérum de MASUGI) : les reins montreraient une forme légère de néphrite de MASUGI. Il est d'ailleurs évident que les lésions typiques de la néphrite de MASUGI peuvent être reproduites par un certain nombre de sérums immuns, quelque soient les anticorps circulants : STREHLER obtient une néphrite aiguë avec un sérum anti-aorte de lapin ; MORE et WAUGH provoquent une glomérulo-néphrite diffuse à l'aide de γ globulines étrangères. A côté d'une réaction antigène-anticorps, dûe probablement à la présence d'un antigène commun à un certain nombre d'organes (tissu conjonctif ou vaisseau sanguin par exemple), il est vraisemblable qu'une réaction allergique se produise à la suite de l'administration d'un sérum riche en anticorps.

Cependant, si ANDRINI obtient des résultats avec les anti-histaminiques dans des cas de glomérulo-néphrite humaine, par contre HALPERN, TROLLIET, et MARTIN n'arrivent pas par le même moyen à s'opposer à la néphrite de MASUGI. Un choc anaphylactique seul est insuffisant pour produire une glomérulo-néphrite. Il y aurait donc, à côté de la réaction antigène-anticorps et de la réaction allergique, encore un facteur qui jouerait un rôle dans l'apparition des lésions du rein et du foie. Et il est très possible que ce facteur réside dans l'hyperconcentration globulinique hépato-rénale : en effet, OTTO et BERNARD considèrent que les globulines anticorps, hétérogènes par rapport à l'organisme receveur sont susceptibles d'être captées par le double barrage du foie et du rein, puis métabolisées ou éliminées, non sans dommages, par ces deux organes.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CONTRIBUTION

A L'ETUDE EXPERIMENTALE

DES PROPRIETES ANTIGENIQUES

DES EXTRAITS PULMONAIRES

La première partie de notre étude nous a permis d'établir certaines constatations sur l'intérêt des différentes méthodes d'obtention d'anticorps anti-organe.

Nous avons vu que le manque de spécificité de ces anticorps rendait leur interprétation délicate. Nous avons utilisé dans nos expériences la méthode de MASUGI, car, comme nous l'avons vu, elle semble être actuellement la meilleure technique capable de provoquer avec régularité une néphrite proche de la glomérulo-néphrite humaine.

Dans leur principe, nos recherches personnelles consistent à produire un sérum anti-extraits pulmonaires, à l'injecter à un animal et à rechercher ensuite :

1) des témoins d'une sensibilisation spécifique envers le poumon ou ses extraits.

2) l'apparition éventuelle d'altérations anatomo-pathologiques touchant électivement le poumon.

CHAPITRE I

PREPARATION DU SERUM ANTI-POUMON

Nous avons choisi le lapin comme producteur d'anticorps, tandis que le cobaye nous fournissait le matériel antigénique pulmonaire.

I° - PREPARATION DE L'ANTIGENE PULMONAIRE INJECTABLE :

Nous sacrifions des cobayes mâles de 500 grammes environ par injection intrarachidienne de formol : nous dissolvons une pastille de formaldéhyde dans 3 ml d'eau distillée, nous prélevons avec une seringue I ml de cette solution concentrée que nous injectons dans le canal rachidien de l'animal entre l'atlas et l'occipital. Le cobaye tombe foudroyé.

Nous préférons éviter la narcose à l'éther qui fait apparaître, entre autres, des tâches brunes sur les tissus pulmonaires.

Nous ouvrons alors l'animal ; les poumons prélevés stérilement sont recueillis dans un bécher où ils sont lavés au sérum physiologique et débarassés le plus possible du liquide et des lambeaux sanguinolents. Nous recommençons une dizaine de fois l'opération jusqu'à ce que le sérum de lavage soit limpide. Nous ne pensons pas que la méthode de perfusion de PEARCE soit capable d'éliminer entièrement le sang des tissus, et elle aurait de plus l'inconvénient d'entraîner les substances d'excrétion et de sécrétion du poumon. Cependant le plus grand soin devra être apporté à ce temps de l'opération, étant donné que c'est de ce lavage que dépend la valeur de la pureté de l'antigène.

Les poumons sont débarassés le plus possible des bronches afférentes, puis pesés et recueillis dans un mortier préalablement stérilisé et refroidi par un mélange de glace et de sel de cuisine à 3 % ; ils sont enfin broyés à l'aide de sable stérile (2 à 5 fois le poids du tissu) avec quelques gouttes de sérum physiologique en une bouillie homogène, grisâtre.

Le matériel est ensuite mis en suspension dans le sérum physiologique de manière à obtenir une solution de broyat pulmonaire à 20 %, puis centrifugé à vitesse moyenne (3000 tours à la minute).

Nous recueillons le liquide surnageant contenant en solution colloïdale un certain nombre de composants protéiques du poumon, auquel on incorpore 100.000 unités de pénicilline par gramme de tissu pulmonaire, de manière à conserver l'homogénat stérile.

La solution est ainsi stockée à l'armoire frigorifique à 4° C où elle conserve parfaitement ses propriétés antigéniques, si la stérilité est assurée.

2° - SENSIBILISATION DES LAPINS :

Pour les injections sensibilisantes, il convient d'utiliser des lapins pesant au moins 2.500 kg ou tout au moins ayant achevé leur croissance. Comme la voie intra-veineuse risque de conduire à une mortalité élevée des animaux par suite de phénomènes de choc (HENLE et CHAMBERS mettent en évidence à l'autopsie de ces animaux des caillots sanguins dans les grosses veines et leur coeur droit), nous immunisons nos lapins par voie intra-péritonéale en leur injectant 5 ml de suspension d'extrait pulmonaire 2 fois par semaine pendant 10 semaines.

Les injections n'offrent aucune difficulté particulière. Il suffit d'éviter de pratiquer une injection sous-cutanée qui se traduirait par une boursouflure sous la peau ou une injection insuffisamment tangentielle à l'abdomen et trop profonde qui la rendrait inefficace en la déversant dans l'intestin.

3° - OBTENTION DU SERUM :

Après 10 semaines d'immunisation, nous prélevons le sérum des animaux 7 jours après la dernière injection sensibilisante. En effet BERNARD remarque que les réactions de floculation sont beaucoup plus évidentes quand les tests sérologiques sont pratiqués dans la semaine qui suit la dernière injection sensibilisante. CAVELTI, PRESSMAN, SMADEL pratiquent la saignée de l'animal immunisé 7 jours après la dernière injection.

Personnellement, comme nous désirions conserver la vie à l'animal, nous avons prélevé son sang par ponction cardiaque qui, quoique plus délicate que la ponction à la veine marginale en raison des risques d'hémopéricardite, permet de ponctionner plus facilement 20 à 30 ml de sang à la fois. Le lapin supporte très bien une telle saignée.

Après coagulation complète que l'on peut activer par un séjour à l'étuve, le sérum est séparé du caillot, centrifugé et décanté. Seul le sérum tout à fait clair est utilisé.

L'étude de ce sérum comprendra 2 parties :

1) Une étude sérologique qui reflètera les modifications qualitatives et quantitatives des globulines sériques (électrophorèse) et la formation éventuelle d'anticorps (floculation).

2) Une étude histo-pathologique qui dressera le bilan des perturbations provoqués dans l'organisme du cobaye par administration de ce sérum à l'animal.

CHAPITRE II

RECHERCHES SEROLOGIQUES

MISE EN EVIDENCE D'UN ANTICORPS ANTI-POUMON

Cette mise en évidence repose sur des principes d'immunologie bien établis, selon lesquels toute substance antigénique ou supposée telle, introduite dans l'organisme d'un animal provoque une réaction de défense avec production d'anticorps correspondants.

Cette réaction peut être décelée :

1°) par une étude électrophorétique des globulines sériques ;

2°) par des réactions séro-immunologiques relativement spécifiques vis-à-vis de l'antigène considéré.

I° - ETUDE ELECTROPHORETIQUE DU SERUM :

(technique de l'électrophorèse sur papier).

Nous utilisons l'appareil d'électrophorèse ELPHOR. Le tampon de pH = 8,6 a la formule suivante :

Véronal basique	10,3 g
Véronal acide	1,84 g
Eau distillée q.s.p.	1000 ml

Sur la bande de papier de 4 cm de large, nous déposons 0,008 ml de sérum de lapin sensibilisé au poumon de cobaye. Parallèlement nous disposons une bande témoin qui reçoit 0,008 ml de sérum de lapin neuf. Le courant, sous une tension de 150 volts continu, passe pendant 12 heures. La bande est alors plongée pendant 10 minutes dans une solution aqueuse d'amido-schwartz à 1 %, puis rincée dans un mélange acide acétique (100) - alcool méthylique (1000) qui enlève l'excès de colorant. Une fois séchée, la bande colorée en bleu est mise à tremper dans l'huile de paraffine pour être lue au photomètre.

On en déduit la courbe et les pourcentages relatifs des albumines et des globulines.

Nous avons pratiqué l'électrophorèse des sérums de lapin avant le traitement, à la 10ème injection (5 semaines) et à la 20ème injection (10 semaines). Nous avons porté les résultats dans le tableau I.

Le tableau I nous montre que les injections antigéniques pratiquées au lapin ont provoqué une augmentation relative des globulines gamma vers la fin du traitement. Les électrophorèses pratiquées vers la 10ème injection sensibilisante (5ème semaine) ne décèlent encore aucune modification du protéinogramme des lapins : ce qui paraît être en accord avec des faits immunologiques bien établis (vaccination) et avec les publications de PRESSMAN et HENLE-CHAMBERS qui préconisent une immunisation prolongée dans le cas d'antigène pulmonaire.

Ces modifications électrophorétiques des sérums de lapin sensibilisés, caractérisées par une augmentation sensible de la fraction gamma-globulinique par rapport à la même fraction d'un sérum témoin correspondent sans doute à une production de globulines anticorps.

2° - REACTIONS SEROLOGIQUES :

L'augmentation relative des globulines gamma fait pressentir la formation d'anticorps. Des réactions

TABLEAU I

Pourcentage relatif des globulines sériques

Nombre d'injections	Numéro du lapin	Albumines	Globulines				
			α_1	α_2	β	$\alpha + \beta$	γ
avant le traitement	I	55	8	9	13	30	15
	3	55	7	8	14	29	16
	témoin neuf	57	7	5	14	26	17
10ème injection (5e semaine)	I	56	4	7	18	29	15
	3	52	5	8	20	33	15
	témoin neuf	57	7	5	14	26	17
20ème injection (10° semaine)	I	55	4	5	13	22	23
	3	49	7	10	12	29	22
	témoin neuf	57	4	8	14	26	17

sérologiques spécifiques doivent permettre leur mise en évidence.

Les techniques sérologiques servant à la recherche des iso-anticorps anti-tissu sont aussi variées que nombreuses :

- la réaction de fixation du complément (technique de KOLMER) a été utilisée par HENLE, FRICK, et VOISIN pour la recherche d'anticorps anti-foie, anti-rein, anti-poumon .....

- la recherche des immobilisines est pratiquée par VOISIN dans l'étude du pouvoir spermotoxique du sérum anti-spermatozoïde de cobaye.

- les réactions de précipitation possèdent de nombreuses variantes : la technique de l'anneau interfacial est utilisé par OTTO dans la recherche d'anticorps anti-poumon, tandis que la spécificité de ces réactions de floculation est améliorée par l'élégant artifice de CANNON et MARSHALL qui, s'inspirant du phénomène naturel de la fixation de l'anticorps par l'hématie si fréquemment réalisée en pathologie sanguine, matérialisent l'agglutination au moyen de particules de collodion chargées d'antigène.

Nous avons utilisé ici la méthode de floculation directe et le test de CANNON et MARSHALL.

A - TEST DE CANNON ET MARSHALL :

C'est une réaction de floculation objectivée par la technique des particules de collodion. Nous utiliserons la méthode de CANNON et MARSHALL, modifiée par EISLER et CAVELTI, telle qu'elle a été appliquée par BERNARD.

1°) Principe de la méthode :

Relativement simple, cette méthode a l'originalité d'utiliser de fines particules de collodion. Elle se base sur le principe que des protéines solubles adsorbées sur la surface de petites particules de

collodion s'agglutinent lorsqu'elles sont mélangées à des anti-sérums d'animaux immunisés par ces protéines antigéniques. En outre, dans la mesure où précipitines et agglutinines sont identiques, les particules sensibilisées servent à indiquer la présence d'anticorps spécifiques floculants. La réaction se fait en 4 stades : (CAVELTI)

a) préparation du collodion : on obtient la "stock suspension" qui peut être conservée au frigidaire et qui sera diluée dans les proportions voulues au moment de l'emploi.

b) préparation de l'antigène : l'organe perfusé et broyé est centrifugé ; l'antigène est constitué par le liquide clair surnageant.

c) préparation de l'anti-sérum : l'animal est saigné 7 jours après la dernière injection antigénique. Le sérum décanté est prêt pour l'emploi.

d) test sérologique : l'antigène est mélangé aux particules de collodion diluées convenablement ; il est ensuite ajouté au serum anti distribué selon la méthode classique des dilutions doublantes.

2°) Mode opératoire :

a) préparation des particules de collodion :

On utilise 2,5 g de collodion officinal pur que l'on verse dans 100 ml environ d'eau distillée. On lave ce collodion à trois reprises en agitant avec un agitateur en verre rodé. Cette masse est ensuite séchée à l'étuve à 40° C et on en fait une solution à 5 % dans l'acétone. La fabrication des particules sera faite à partir de cette solution-mère. Les 50 ml de solution-mère sont introduits dans un bécher de 100 ml que l'on place dans un bain-marie à 40° C. On prépare alors un mélange eau = 15 acétone = 5, que l'on recueille dans une seringue munie d'une aiguille de 25/4 et on le projette fortement en un jet fin et puissant dans la solution au bain-marie. Le mélange eau-acétone donne un trouble de la solution de collodion que l'on verse dans 200 ml d'eau bi-distillée froide. On prélève alors 20 ml de la

suspension de particules de collodion et on fait évaporer l'acétone sous vide grâce à une trompe à eau. Cette évaporation doit se prolonger environ 5 heures, car il faut éliminer complètement l'acétone. Quand l'évaporation est terminée, on filtre sur papier pour obtenir des particules de taille moyenne et égale dans le filtrat. La suspension ainsi réalisée est légèrement trouble. Elle est prête pour la réaction.

b) préparation de la suspension antigénique :

Elle se fait en 2 temps : préparation de l'antigène de floculation et préparation du mélange antigène-collodion.

Dans le premier temps, nous broyons du poumon de cobaye lavé dans un mortier refroidi, exactement comme pour l'antigène injectable. Nous lavons soigneusement le broyat une dizaine de fois avec du sérum physiologique jusqu'à ce que le liquide surnageant soit clair. Nous centrifugeons pour éliminer le sable et les grosses particules. Le liquide clair décanté ne contient plus que des composants cellulaires en solution colloïdale. L'antigène est prêt à être additionné à la suspension de particules de collodion.

Dans le second temps, il suffit de mélanger immédiatement avant usage 2 parties d'antigène et une partie de collodion. Dans la réaction, ce mélange est utilisé à la dose de 0,2 ml par tube.

c) réaction :

On dispose 10 tubes à hémolyse dans un support. Suivant la méthode classique des dilutions doublantes, on porte 0,5 ml de sérum physiologique à 0,9 % dans tous les tubes, sauf dans le premier qui reçoit 1 ml d'immun-sérum. On pipette alors 0,5 ml du serum dans le tube I que l'on porte dans le tube n° 2. On l'agite énergiquement, puis on prélève 0,5 ml dans le tube n° 2 que l'on introduit dans le tube n° 3, et ainsi de suite.

Nous obtenons donc dans chaque tube 0,5 ml de solution décroissante de sérum ainsi répartie :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	I/2	I/4	I/8	I/16	I/32	I/64	I/128	I/256	I/512

Nous ajoutons ensuite 0,2 ml du mélange antigène-collodion. Les tubes sont agités, puis laissés au repos dans leur support pendant 1 heure à la température du laboratoire. Avant la lecture, tous les tubes sont centrifugés à basse vitesse durant 3 minutes. Après centrifugation, nous remettons en suspension le précipité en agitant pour mettre en évidence la floculation si elle a lieu.

Nous lisons les résultats sur un miroir concave de la même manière qu'une réaction de KAHN.

D'autre part, nous pratiquons la réaction sur une série de dilutions décroissantes de serum de lapin normal et sur des témoins serum et antigène.

Pour que les réactions positives aient une valeur, il est nécessaire que tous les témoins soient négatifs.

3°) Résultats :

(tableau II)

Le test au collodion met en évidence la formation d'anticorps qui réagissent in vitro avec les extraits pulmonaires utilisés pour l'immunisation.

B - REACTION DE FLOCULATION DIRECTE :

La neutralisation des charges électriques des particules colloïdales amène la formation d'un trouble, puis d'un précipité directement visible, quand une solution colloïdale d'antigène est mélangée à un anticorps dans des proportions convenables.

Comme pour le test au collodion, l'antigène est constitué par le liquide surnageant provenant de la

TABLEAU II

Tests au collodion - Technique de CANNON et MARSHALL

tubes	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T.S.	T.A.
dilution	I/I	I/2	I/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/I28	I/256	I/5I2	I/I	I/I
serum témoin	-	-	-	--	-	-	-	-	-	-	-	-
serum L I	+++	+++	+++	++	++	++	±	-	-	-	-	-
serum L 3	++++	+++	++	++	+	+	±	-	-	-	-	-

Légende :

T.S. = Témoin sérum.

T.A. = Témoin antigène.

centrifugation d'une suspension de poumon broyé à 20 % dans du serum physiologique. On distribue l'immun-serum en utilisant la méthode des dilutions doublantes, de sorte que chaque tube contienne 0,5 ml de solution décroissante de serum. Puis on ajoute dans chaque tube 0,5 ml d'antigène. On dispose parallèlement 10 tubes témoins avec des solutions décroissantes de serum de lapin normal.

Les tubes sont agités, laissés 24 heures à la température du laboratoire. La lecture se fait en agitant fortement le tube devant un miroir concave.

(Tableau III)

Les témoins négatifs garantissent la valeur des réactions positives.

La réaction de floculation directe confirme la formation d'anticorps circulants qui réagissent in vitro avec un extrait du composant tissulaire utilisé pour l'immunisation. Nous pouvons remarquer que le taux des anticorps décelés par cette méthode correspond au taux des anticorps décelés par le test au collodion.

Mais ces anticorps sont-ils spécifiquement dirigés contre les extraits pulmonaires ? PRESSMAN et coll. ont déjà montré précédemment que le sérum anti-poumon de rat préparé par immunisation prolongée de lapin donne une floculation in vitro, non seulement avec l'antigène poumon, mais aussi avec l'antigène rein et foie.

Nous inspirant de l'expérience de PRESSMAN, nous avons pratiqué des réactions de floculation entre le sérum de lapin sensibilisé aux extraits pulmonaires et des extraits de foie ou de rein.

Les extraits antigéniques de foie et de rein sont préparés comme l'antigène poumon : prélevés aseptiquement, ces organes sont broyés au mortier refroidi, lavés et centrifugés. L'antigène de floculation est constitué par le liquide clair surnageant.

TABLEAU III

Réaction de floculation directe (antigène pulmonaire)

tubes	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T.S.	T.A.
dilution	I/I	I/2	I/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/I28	I/256	I/5I2	I/I	I/I
serum témoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
serum L I	++++	+++	++	++	+	+	±	-	-	-	-	-
serum L 3	++++	+++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-

A 0,5 ml de sérum, nous ajoutons 0,5 ml d'antigène rein ou foie ou poumon. Nous lisons les résultats après 24 heures de repos à la température du laboratoire (tableau IV).

TABLEAU IV

	poumon	rein	foie	ser.phys.
Serum L I	++++	++	+	0
Serum L 2	++++	++	+	0
Serum normal	0	0	0	0
Serum physiologique	0	0	0	0

L'expérience nous montre que le sérum anti-poumon de cobaye réagit in vitro avec des extraits de rein et de foie de cobaye. Le poumon, le foie et le rein possèderaient des antigènes communs.

Mais les pouvoirs hépatotoxiques et néphrotoxiques du serum sont-ils aussi importants que le pouvoir pneumotoxique ?

En utilisant la méthode des dilutions doublantes, nous avons alors déterminé la limite du pouvoir néphrotoxique et hépatotoxique du serum anti-poumon et nous avons porté les résultats dans le tableau V et VI.

La floculation atteint à peine le taux de 1/16 avec le foie et le rein, tandis que le serum dilué au 1/64 flocule encore avec le poumon.

3° - FORMULES LEUCOCYTAIRES DES LAPINS :

Nous avons piqué les lapins à la veine marginale

TABLEAU V

Réaction de floculation (antigène rein)

tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T.S.	T.A.
dilution	I/I	I/2	I/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/I28	I/256	I/5I2	I/I	I/I
serum témoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
serum L I	++	++	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
serum L 3	++	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU VI

Réaction de floculation (antigène foie)

Tubes	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T.S.	T.A.
Dilution	I/I	I/2	I/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/I28	I/256	I/5I2	I/I	I/I
serum témoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
serum L I	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-
serum L 3	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-

avant le début du traitement, à la 10ème et à la 20ème injection sensibilisante. Les lames ont été colorées au MAY-GRUNDWALD-GIEMSA. L'examen du tableau nous montre l'absence d'éosinophilie et une augmentation légère des neutrophiles (Tableau VII).

TABLEAU VII

Formules leucocytaires des lapins

nombre d'injections	numéro lapin	poly neutro	poly eosino	poly baso	lympho	mono
avant le traitement	I	32	I	0	58	9
	3	2I	I	2	75	I
	témoin normal	48	I	0	48	3
10ème injection (5° semaine)	I	37	I	I	48	I3
	3	32	I	I	52	I4
	témoin normal	40	2	2	50	6
20ème injection (5° semaine)	I	40	I	I	53	5
	3	35	I	0	58	6
	témoin normal	45	0	0	40	I5

4° - INTERPRETATION DES RESULTATS :

L'étude électrophorétique des sérums provenant d'animaux sensibilisés par nos broyats antigéniques a montré une augmentation très sensible de la fraction globulinique de ces sérums par rapport à la même fraction des sérums témoins. Cette augmentation des globulines correspondant, selon toute vraisemblance, à une production accrue de globulines anticorps reflète la réaction de défense de l'organisme de l'animal devant les injections sensibilisantes.

Les réactions de floculation pratiquées à partir de ces mêmes sérums ont permis de mettre en évidence des précipitations entre les immun-sérums et un broyat de poumon de cobaye normal.

Les résultats de ces tests sérologiques démontrent que, si l'on fait à des lapins des injections de broyats de poumon de cobaye, il y a formation d'anticorps qui réagissent in vitro avec les extraits antigéniques de poumon utilisés pour l'immunisation.

Mais les anticorps ainsi produits sont-ils spécifiques ? Les expériences précédentes montrent que l'immun-sérum est capable de réagir aussi in vitro, quoique plus faiblement, avec un antigène foie ou un antigène rein. Le sérum contiendrait des anticorps capables de réagir à la fois avec le poumon, le foie, le rein. Par conséquent ces 3 organes possèderaient des substances antigéniques identiques ou au moins très fermement apparentées (tissu conjonctif richement vascularisé : PRESSMAN).

Cependant le pouvoir floculant plus élevé du sérum vis-à-vis de l'antigène pulmonaire autorise à penser que le poumon contiendrait un antigène qui n'existerait pas dans le foie, ni dans le rein, et que cet antigène particulier au poumon susciterait la formation d'un anticorps spécifiquement anti-poumon.

Ainsi le sérum possèderait-il peut-être une spécificité relative vis-à-vis du poumon.

CHAPITRE III

RECHERCHES TOXICOLOGIQUES ET HISTO-PATHOLOGIQUES

L'injection répétée d'extraits de broyats pulmonaires de cobaye à des lapins nous a permis d'obtenir un sérum de lapin contenant des anticorps anti-poumon de cobaye.

Nous avons alors essayé d'apporter, dans la mesure de nos moyens, quelques éclaircissements sur la toxicité de ces anticorps anti-poumon de cobaye, quand ils sont administrés à doses et fréquences variables chez le cobaye.

Quoique nous nous soyions attachés essentiellement au problème des lésions histologiques éventuelles du poumon et d'autres organes, nous avons cependant procédé à quelques recherches banales dans les urines : en effet, si CHIKAMITSU obtint une glomérulonéphrite chez le rat à partir d'un sérum anti-poumon de rat, il est fort possible qu'une perturbation des fonctions rénales, voire hépatiques, consécutive à nos essais, se reflète dans une élimination anormale d'éléments urinaires.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

Nous avons isolé des cobayes dans des cages individuelles. Ces cages cylindriques d'environ 30 cm de diamètre, en treillis métallique, permettent l'évacuation des urines dans des verres gradués. Les animaux sont mis en observation pendant une semaine.

Ils reçoivent une nourriture composée de verdure, de pommes de terre et de carottes. Malheureusement, il ne nous a pas été possible, devant certaines difficultés d'approvisionnement, d'uniformiser les rations quotidiennes des animaux. De ce fait, certains de nos résultats n'auront qu'une valeur relative, et leurs variations ne pourront être appréciées que par rapport à des témoins placés dans les mêmes conditions.

Il était difficile à priori de déterminer la dose de sérum à administrer aux animaux. C'est pourquoi nous avons pris comme base pour les injections uniques la dose de 2 ml qui a donné à OTTO des résultats satisfaisants. Les autres doses ont été déterminées empiriquement.

Nous avons entrepris 2 séries d'expériences principales :

- dans la première série, les cobayes ont reçu une injection unique de sérum de lapin anti-poumon de cobaye. Les animaux ont été sacrifiés le 1er, le 7ème, le 14ème, et le 90ème jour de l'expérience. Des témoins reçurent une injection unique de sérum de lapin normal ou de DTTAB de l'Institut PASTEUR.

- dans la deuxième série, les cobayes furent soumis à des injections répétées de sérum anti-poumon : 3, 6, 9, 12 injections à raison de 3 par semaine, tandis que les témoins reçurent 3, 6, 9, 12 injections de sérum de lapin normal ou de DTTAB.

Nous avons résumé dans le tableau VIII la liste des animaux traités, les modalités de leur traitement et la durée de l'essai.

En fin d'expérience, les animaux sont sacrifiés et autopsiés. On leur prélève les poumons, les reins et le foie.

TABLEAU VIII

lère Série : Doses Uniques

numéros	traitement	durée de l'expérience
14	2 ml sérum anti-poumon	1 jour
47	2 ml sérum normal	1 jour
64	2 ml D.T.T.A.B.	1 jour
13	2 ml sérum anti-poumon	7 jours
41	2 ml sérum normal	7 jours
66	2 ml D.T.T.A.B.	7 jours
11	2 ml sérum anti-poumon	14 jours
40	2 ml sérum normal	14 jours
65	2 ml D.T.T.A.B.	14 jours
16-17	2 ml sérum anti-poumon	90 jours (3 mois)
48	2 ml sérum normal	90 jours (3 mois)
31	4 ml sérum anti-poumon	14 jours
42	4 ml sérum normal	14 jours

2ème Série : doses itératives : une injection de 1/2 ml tous les deux jours

numéros	traitement	durée de l'expérience
50-56	3 inj. sérum anti-poumon	7 jours
43	3 inj. sérum normal	7 jours
61	3 inj. D.T.T.A.B.	7 jours
53-55	6 inj. sérum anti-poumon	14 jours
46	6 inj. sérum normal	14 jours
60	6 inj. D.T.T.A.B.	14 jours
51-52	9 inj. sérum anti-poumon	21 jours
45	9 inj. sérum normal	21 jours
58 bis	10 inj. sérum anti-poumon	77 jours
54	12 inj. sérum anti-poumon	28 jours
44	12 inj. sérum normal	28 jours
57	15 inj. sérum anti-poumon	90 jours (3 mois)
58	4 inj. sérum anti-poumon	9 jours : mort en mettant bas 2 foetus

3ème Série

numéros	traitement	durée de l'expérience
12	2 ml sérum anti-poumon + 2,5 cg de cortisone quotidienne	14 jours
15	2 ml sérum anti-poumon + 4 ml antigène pulmonaire	14 jours
59	3 inj. de 2 ml de sérum anti-poumon alternées avec 3 inj. de 2,5 cg de cortisone	8 jours
49	3 inj. de 2 ml de sérum normal alternées avec 3 inj. de 2,5 cg de cortisone	8 jours
69	3 inj. de 2 ml de DTTAB alternées avec 3 inj. de 2,5 cg de cortisone	8 jours

I - ACTION DES ANTICORPS ANTI-POUMON

DE COBAYE CHEZ LE COBAYE

Après administration du sérum anti-poumon de cobaye au cobaye, nous avons étudié brièvement l'influence de ces anticorps anti-poumon sur l'organisme de l'animal. Les résultats sont portés dans les tableaux IX, X, XI, ... etc ...

Chaque tableau contient 12 colonnes :

- colonne 1 : étude de la croissance :

Les animaux sont pesés chaque semaine.

- colonne 2 : quantité d'urine émise en 24 heures :

Certaines néphrites peuvent provoquer de l'anurie. L'agencement des cages nous permet de recueillir les urines et de constater les variations du débit urinaire.

- colonne 3 : réaction de l'urine :

Le trouble des urines peut provenir de causes différentes selon que l'urine est acide ou alcaline. Aussi convient-il de rechercher la réaction de l'urine au papier de tournesol.

a - si l'urine est acide, le trouble est dû soit à de l'urate acide de sodium blanchâtre, soit à du pus. Le trouble dû à l'urate disparaît à 50°, tandis que le pus ne se dissout pas. On vérifie par examen du sédiment au microscope.

b - si l'urine est alcaline, le trouble est dû à des phosphates de calcium et de magnésium auxquels peuvent se trouver mélangés du pus et des micro-organismes. Les phosphates se dissolvent si on acidule l'urine avec de l'acide acétique. Le pus ne se dissout pas.

- colonne 4 : recherche de l'albumine :

La fixation d'anticorps anti-poumon sur le rein peut provoquer une néphrite avec albuminurie (OTTO). Nous avons recherché l'albumine par la réaction de HELIER : la présence anormale de cet élément sa manifeste par la formation d'un disque blanchâtre à la limite de séparation de l'acide nitrique et de l'urine analysée.

- colonne 5 : recherche du sucre :

La fonction glycogénique du foie et la perméabilité sélective du rein seront-elles perturbées par les anticorps anti-poumon ? La glycosurie éventuelle sera mise en évidence par la réduction de la liqueur de FEHLING.

- colonne 6 : recherche de l'acétone :

L'acétone n'existe normalement qu'à l'état de traces dans l'urine. Une augmentation du taux d'acétone produira un anneau rouge à la limite de séparation de l'urine et du réactif d'IMBERT en présence d'ammoniaque.

- colonne 7 : recherche des acides biliaires :

Si nous déposons quelques parcelles de fleur de soufre à la surface d'une urine contenant des acides biliaires la fleur de soufre tombe au fond du verre, car la tension superficielle de l'urine est alors abaissée.

- colonne 8 : dosage des chlorures :

Une rétention chlorurée s'observe à la période d'état de presque toutes les maladies fébriles, notamment dans la pneumonie ou dans diverses néphrites.

La précipitation des chlorures de l'urine par une solution titrée de nitrate d'argent est opérée en milieu nitrique. L'excès de nitrate d'argent est dosé par une solution titrée de sulfocyanate alcalin en présence d'alun de fer ammoniacal jusqu'à coloration rouge persistante (CHARPENTIER-VOLHARD).

- colonne 9 : recherche des cylindres urinaires :

Un examen microscopique révèlera la présence de cylindres.

- colonne 10 : recherche de sang :

L'élimination de l'hémoglobine peut se faire sous forme d'hématies (hématurie) ou à l'état dissout (hémoglobinurie).

L'hématurie peut survenir à la suite d'un choc anaphylactique que peut produire chez l'animal l'administration de protéines étrangères.

L'hémoglobinurie serait dûe à l'administration d'anticorps anti-globules rouges de cobaye. En effet si une certaine quantité de globules rouges n'a pas été éliminée du broyat pulmonaire, ces hématies administrées au lapin provoquent des hémolysines actives sur les globules rouges de cobaye. L'injection du sérum de lapin au cobaye provoque alors une hémolyse des globules rouges de cobaye avec libération d'hémoglobine.

Si à 3 à 4 ml d'urine, nous ajoutons 1 ml de réactif de KASTLE-MEYER à la phénolphtaléine, II à III gouttes d'eau oxygénée, 3 à 4 ml d'alcool contenant 2 % d'acide acétique, le sang produit une coloration rouge dûe à la régénération de la phénolphtaléine et à son action sur la soude du réactif.

- colonnes 11 et 12 : quantité d'urine émise en 24 heures et dosage des chlorures du témoin :

Comme nous l'avons mentionné au début de ce chapitre, des cobayes témoins ont été placés en observation dans les mêmes conditions que les animaux d'expérience.

TABLEAU IX

Cobaye n° 11					2 ml de sérum anti. sacrifié au 14° jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc.	Réaction de l'urine	Albumi-nurie	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires	Sang	Quantité Urines 24 H.			
21/6	760	100	alc.	0	0	0	0	6,0	0	0	90	5,9	
28/6	760	70	alc.	0	0	0	0	5,9	0	0	65	6,3	
29/6	-	5	alc.	0	0	0	0	6,2	0	0	125	5,9	
30/6	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	140	-	
1/7	-	150	alc.	-	-	-	-	-	-	-	170	-	Injection de
2/7	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	200	-	2 ml de sérum
3/7	-	120	alc.	tr.	0	tr.	0	3,2	0	0	125	5,0	anti.
4/7	730	100	alc.	+++	0	tr.	0	3,0	0	0	200	4,2	Pas de réac-
5/7	-	150	alc.	+++	0	+	0	2,6	+	0	150	3,8	tion anaphy-
6/7	-	150	alc.	+++	0	+	0	2,6	+	0	125	3,9	lactique.
7/7	-	175	alc.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	Urines riches
8/7	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	225	-	en phosphates
9/7	-	70	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
10/7	-	125	alc.	+++	0	+	0	2,7	+	0	110	3,8	
11/7	710	110	alc.	+++	0	+	0	4,0	+	0	275	4,0	
12/7	-	S	A	C	R	I	F	I	C	E	-	-	

TABLEAU X

Cobaye n° 40					2 ml de sérum normal-sacrifié au 14ème jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	quantité urines en cc(p.24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
21/6	700	170	alc.	0	0	0	0	5,8	0	0	90	5,9	
28/6	710	270	alc.	0	0	0	0	4,0	0	0	65	6,3	
29/6	-	50	alc.	0	0	0	0	3,9	0	0	125	5,9	
30/6	-	120	alc.	-	-	-	-	-	-	-	140	-	
1/7	-	70	alc.	-	-	-	-	-	-	-	170	-	
2/7	-	70	alc.	-	-	-	-	-	-	-	200	-	
3/7	-	60	alc.	0	0	0	0	3,2	0	0	125	5,0	Pas de choc
4/7	-	60	alc.	0	0	0	0	3,2	0	0	200	4,2	anaphylactique
5/7	565	70	alc.	0	0	0	0	3,0	0	0	150	3,8	
6/7	-	170	alc.	+	0	+	0	2,9	0	0	125	3,9	
7/7	-	175	alc.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	
8/7	-	120	alc.	-	-	-	-	-	-	-	225	-	
9/7	-	90	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
10/7	-	145	alc.	0	0	0	0	3,0	0	0	110	3,8	
11/7	570	130	alc.	0	0	0	0	3,8	0	0	275	4,0	
12/7													

TABLEAU XI

Cobaye n° 31					4 ml de sérum anti sacrifié au 14ème jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc(p.24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp.en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	chlorures urinaires du témoin	
2/8	500	200	alc.	0	0	0	0	2,6	0	0	200	2,4	Injection de 4 ml de sérum anti. Choc anaphylactique modéré. Apathie phosphates abondants. Mange peu. Formation d'1 plaque suppurante sur le ventre. Pus ds les urines. Abcès à streptocoques surinfecté (spirilles)
9/8	510	100	alc.	0	0	0	0	4,2	0	0	80	4,0	
10/8	-	10	alc.	0	0	0	0	2,6	0	0	75	4,2	
11/8	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
12/8	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
13/8	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
14/8	-	125	alc.	+++	0	tr.	0	2,8	0	0	125	3,7	
15/8	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	100	-	
16/8	-	50	alc.	+++	0	tr.	0	2,4	0	0	80	3,5	
17/8	475	200	alc.	+++	0	+	0	2,5	+	0	150	3,4	
18/8	-	125	neu.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	
19/8	-	100	neu.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
20/8	-	75	neu.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
21/8	-	100	aci.	+++	0	++	0	2,7	0	0	150	3,3	
22/8	465	175	aci.	+++	0	++	0	2,8	+	0	200	3,4	
23/8		S	A	C	R	I	F	I	C	E			

TABLEAU XII

Cobaye n° 42					4 ml de sérum normal sacrifié au 14° jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (par 24 h.)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
2/8	640	130	alc.	0	0	0	0	3,9	0	0	200	2,4	
9/8	645	100	alc.	0	0	0	0	4,3	0	0	80	4,0	
10/8	-	110	alc.	0	0	0	0	4,0	0	0	75	4,2	
11/8	-	130	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	Injection de 4 ml de sérum normal. Pas de réaction anaphylactique.
12/8	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
13/8	-	90	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
14/8	-	130	alc.	+	0	0	0	1,6	0	0	125	3,7	
15/8	-	190	alc.	-	-	-	-	-	-	-	100	-	
16/8	-	90	alc.	+	0	0	0	2,6	0	0	80	3,5	
17/8	615	120	alc.	+	0	0	0	3,0	0	0	150	3,4	
18/8	-	170	alc.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	
19/8	-	90	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
20/8	-	80	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
21/8	-	110	alc.	0	0	0	0	1,8	0	0	150	3,3	
22/8	600	150	alc.	0	0	0	0	2,0	0	0	200	3,4	
23/8			S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XIII

Cobaye n° 13					2 ml de sérum anti-poumon sacrifié au 7° jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (par 24 h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
3/7	790	125	alc.	0	0	0	0	4,8	0	0	125	5,0	
10/7	795	110	alc.	0	0	0	0	3,8	0	0	110	3,8	Injection de
11/7	-	30	alc.	0	0	0	0	3,0	0	0	275	4,0	2 ml de serum
12/7	-	25	alc.	0	0	0	0	3,0	0	0	125	3,9	anti. Apathie
13/7	-	50	alc.	+++	0	tr.	0	3,6	0	0	125	3,9	de l'animal
14/7	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	qui ne mange
15/7	-	40	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	pas pendant
16/7	-	25	neu.	+++	0	tr.	0	3,8	+	0	75	3,8	2 jours.
17/7	765		S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XIV

Cobaye n° 41					2 ml de sérum normal sacrifié au 7° jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (par 24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
3/7	625	150	alc.	0	0	0	0	3,8	0	0	125	5,0	
10/7	620	250	alc.	0	0	0	0	4,0	0	0	110	3,8	Injection de
11/7	-	40	alc.	0	0	0	0	3,9	0	0	275	4,0	2 ml de sérum
12/7	-	100	alc.	0	0	0	0	3,7	0	0	125	3,9	normal : pas
13/7	-	50	alc.	0	0	0	0	3,9	0	0	125	3,9	de réaction
14/7	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	anaphylacti-
15/7	-	40	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	que.
16/7	-	40	alc.	±	0	0	0	3,8	0	0	75	3,8	
17/7	585		S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XV

Cobaye n° 66					2 ml de DTTAB sacrifié au 7° jour						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc(p.24 h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
3/7	680	140	alc.	0	0	0	0	4,3	0	0	125	5,0	
10/7	690	110	alc.	0	0	0	0	4,2	0	0	110	3,8	Injection de
11/7	-	50	alc.	0	0	0	0	4,1	0	0	275	4,0	2 ml de DTTAB
12/7	-	55	alc.	0	0	0	0	3,9	0	0	125	3,9	: pas de
13/7	-	60	alc.	0	0	0	0	3,7	0	0	125	3,9	réaction
14/7	-	40	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
15/7	-	60	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	
16/7	-	75	alc.	++	0	0	0	3,8	0	0	75	3,8	
17/7	620		S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XVI

Cobaye n° 12					2 ml. de sérum anti-poumon + Cortisone quotidienne						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (p. 24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
21/6	780	90	alc.	0	0	0	0	5,9	0	0	90	5,0	Injection de 2 ml de sérum anti + 1 ml de cortisone quotidienne (25mg) (soit au total 350 mg de Cortisone) Pas de choc anaphylactique. Urines riches en phosphates.
28/6	780	65	alc.	0	0	0	0	6,3	0	0	60	6,3	
29/6	-	30	alc.	0	0	0	0	5,9	0	0	65	5,9	
30/6	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	110	-	
1/7	-	175	alc.	-	-	-	-	-	-	-	100	-	
2/7	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	200	-	
3/7	-	125	alc.	±	0	0	0	6,8	0	0	125	5,0	
4/7	-	175	alc.	±	0	tr.	0	4,4	0	0	200	4,2	
5/7	740	210	alc.	+	0	tr.	0	3,4	0	0	150	3,8	
6/7	-	175	alc.	+	0	tr.	0	3,5	0	0	125	3,9	
7/7	-	250	alc.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	
8/7	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	225	-	
9/7	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
10/7	-	50	alc.	±	0	tr.	0	3,6	0	0	110	3,8	
11/7	720	160	alc.	+	0	tr.	0	3,9	0	0	275	4,0	
12/7	-		S	A	C	R	I	F	I	C	E	-	

TABLEAU XVII

Cobaye n° 15					2 ml. de sérum anti-poumon + 4 ml. antigène pulmonaire						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (p. 24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
25/7	560	200	alc.	0	0	0	0	2,6	0	0	275	2,5	
1/8	565	100	alc.	0	0	0	0	2,8	0	0	125	2,4	Injection de
2/8	-	5	alc.	0	0	0	0	2,3	0	0	200	2,4	2 ml de sérum
3/8	-	50	alc.	0	0	0	0	2,4	0	0	125	2,8	anti-poumon +
4/8	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	150	-	4 ml de broyat
5/8	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	175	-	pulm.
6/8	-	60	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	Apathie. Mange
7/8	-	125	alc.	+	0	0	0	3,8	0	0	75	4,0	peu.
8/8	530	100	alc.	+	0	0	0	4,0	0	0	100	4,2	Phosphates
9/8	-	100	alc.	+++	0	0	0	3,7	0	0	80	4,0	urinaires.
10/8	-	175	alc.	+++	0	0	0	3,8	+	0	75	4,2	
11/8	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	75	-	
12/8	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
13/8	-	50	alc.	-	-	-	-	-	-	-	50	-	
14/8	560	100	neu.	+++	0	0	0	4,0	0	0	125	3,7	
15/8		S	A	C	R	I	F	I	C	E			

TABLEAU XVIII

Cobaye n° 50					2 ml de sérum anti-poumon tous les 2 jours (7 jours)						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (par 24 h.)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
26/9	645	50	alc.	0	0	0	0	2,0	0	0	120	1,8	
3/10	660	125	alc.	0	0	0	0	2,2	0	0	100	1,6	2 ml serum anti
4/10	-	150	alc.	0	0	0	0	0,6	0	0	250	1,2	
5/10	-	75	alc.	0	0	0	0	3,0	0	0	50	2,0	2 ml serum anti
6/10	-	50	alc.	+	0	0	0	3,6	0	0	50	2,0	
7/10	-	75	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	
8/10	-	75	neu.	++	0	tr.	0	3,2	+	0	125	1,6	2 ml serum anti
9/10	-	40	neu.	+++	0	tr.	0	2,4	+	0	75	1,4	
10/10	470		S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XIX

Cobaye n° 43					2 ml. de serum normal tous les 2 jours (7 jours)						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc (par 24 h.)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp. en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
26/9	610	110	alc.	0	0	0	0	1,8	0	0	120	1,8	
3/10	615	90	alc.	0	0	0	0	1,4	0	0	100	1,6	2 ml serum normal
4/10	-	150	alc.	0	0	0	0	2,0	0	0	250	1,2	
5/10	-	125	alc.	0	0	0	0	2,8	0	0	50	2,0	2 ml serum normal
6/10	-	75	alc.	++	0	0	0	3,2	0	0	50	2,0	
7/10	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	
8/10	-	150	alc.	++	0	0	0	3,0	+	0	125	1,6	2 ml serum normal
9/10	-	80	alc.	++	0	0	0	2,8	+	0	75	1,4	
10/10	470		S	A	C	R	I	F	I	C	E		

TABLEAU XX

Cobaye n° 51					2 ml de serum anti-poumon tous les 2 jours (21 jours)						Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc(p.24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorures urinaires exp.en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
26/9	710	90	alc.	0	0	0	0	1,7	0	0	120	1,8	
3/10	725	100	alc.	0	0	0	0	1,8	0	0	100	1,6	2 ml serum anti
4/10	-	20	alc.	0	0	0	0	1,4	0	0	250	1,2	
5/10	-	40	alc.	+	0	0	0	6,0	0	0	50	2,0	2 ml serum anti
6/10	-	40	alc.	++	0	0	0	3,3	0	0	50	2,0	
7/10	-	40	alc.	-	-	-	-	-	-	0	125	-	
8/10	-	60	alc.	+	0	0	0	2,8	0	0	125	1,6	2 ml serum anti
9/10	-	15	alc.	+++	0	0	0	1,2	0	0	75	1,4	
10/10	545	30	neu.	++	0	0	0	1,6	0	0	60	2,0	2 ml serum anti
12/10	-	50	neu.	+	0	tr.	0	1,6	+	0	200	1,4	2 ml serum anti
15/10	-	125	neu.	++	0	tr.	0	3,2	+	0	110	1,8	2 ml serum anti
17/10	520	100	alc.	+	0	0	0	2,0	0	0	200	1,8	2 ml serum anti
19/10	-	50	neu.	++	0	0	0	1,2	+	0	300	1,2	2 ml serum anti
22/10	-	150	alc.	+	0	0	0	3,2	+	0	125	1,2	2 ml serum anti
24/10	510	-	S	A	C	R	I	F	I	C	E		(soit au total 18 ml)

TABLEAU XXI

Cobaye n° 45				2 ml de serum normal tous les 2 jours (21 jours)							Cobaye témoin		Observations
Date	Poids	Quantité urines en cc(p.24h)	Réaction de l'urine	Albumine	Sucre	Acétone	Acides biliaires	Chlorurés urinaires exp.en ClNa	Cylindres urinaires	Sang	Urines de 24 h. du témoin	Chlorures urinaires du témoin	
26/9	730	100	alc.	0	0	0	0	1,6	0	0	120	1,8	
3/10	715	110	alc.	0	0	0	0	1,4	0	0	100	1,6	2ml serum norm.
4/10	-	35	alc.	0	0	0	0	1,6	0	0	250	1,2	
5/10	-	60	alc.	0	0	0	0	1,8	0	0	50	2,0	2ml serum norm.
6/10	-	60	alc.	0	0	0	0	1,9	0	0	50	2,0	
7/10	-	100	alc.	-	-	-	-	-	-	-	125	-	
8/10	-	70	alc.	+	0	0	0	1,6	0	0	125	1,6	2ml serum norm.
9/10	-	100	neu.	+	0	0	0	1,5	0	0	75	1,4	
10/10	690	75	alc.	++	0	0	0	1,8	+	0	60	2,0	2ml serum norm.
12/10	-	30	alc.	+	0	0	0	2,0	0	0	60	2,2	2ml serum norm.
15/10	-	75	alc.	0	0	0	0	1,4	0	0	200	1,4	2ml serum norm.
17/10	650	75	alc.	0	0	0	0	1,8	0	0	110	1,8	2ml serum norm.
19/10	-	75	alc.	+	0	0	0	2,0	0	0	200	1,8	2ml serum norm.
22/10	-	250	alc.	++	0	0	0	1,2	0	0	250	1,2	2ml serum norm.
24/10	620	-	S	A	C	R	I	F	I	C	E		(soit au total 18 ml).

ESSAI D'ABSORPTION DU SERUM ANTI-POUMON PAR L'ANTIGENE PULMONAIRE

WILSON et OLIVER, MASUGI, SMADEL affaiblissent et même inhibent la néphrotoxicité du serum anti-rein par absorption avec un extrait de rein homologue. De la même manière, nous avons essayé d'absorber le facteur pneumotoxique d'un serum anti-poumon par un extrait de broyats de poumon. A 2 ml de serum anti-poumon, nous avons ajouté 4 ml de broyats pulmonaires antigèniques. Après une nuit de contact, nous avons injecté la totalité de ce mélange à un cobaye (n°15). L'animal a été sacrifié 14 jours après l'injection (Tableau XVII).

INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR L'ACTIVITE DES ANTICORPS ANTI-POUMON

Actuellement, on admet que la formation des anti-corps est contrôlée par l'A.C.T.H. et la cortisone. L'A.C.T.H. perturbe profondément, et d'une façon durable, l'élaboration des anticorps, même au-delà du traitement.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, KAY et ZOLLINGER subordonnent la formation des lésions tissulaires chez le receveur à une production d'anticorps dirigés contre le serum étranger contenant les anticorps anti-tissu. C'est pourquoi, d'après ZOLLINGER, l'administration intra-musculaire quotidienne de cortisone inhiberait ou retarderait chez l'animal l'apparition d'une néphrite consécutive à l'injection de serum néphrotoxique.

Nous avons essayé de reproduire l'expérimentation de ZOLLINGER en injectant de la cortisone à des animaux traités au serum anti-poumon.

Le cobaye n° 12 reçoit une injection unique de 2 ml de serum anti-poumon et une injection quotidienne de 25 mg de cortisone. Le cobaye n° 59 reçoit pendant 7 jours 3 injections de 2 ml de serum de lapin anti-poumon alternées avec 3 injections de 25 mg de cortisone. Deux témoins subirent le même traitement, mais l'un avec du serum normal de lapin (49) et l'autre avec du D.T.T.A.B. (69).

FORMULES LEUCOCYTAIRES

Nous avons pratiqué quelques formules avant et après traitement. Les résultats sont consignés dans le tableau XXII.

COMMENTAIRES

Les examens biologiques sont assez peu concluants.

Les cobayes traités avec un serum étranger présentent pour la plupart des phénomènes de choc. Cependant, nous n'avons pas constaté de décès. Les animaux restent abattus 1 à 3 jours et refusent leur nourriture. Leur élimination urinaire est insignifiante par rapport aux témoins non traités. L'état de prostration cesse vers le 3ème jour. L'albumine n'apparaît que vers le 4ème jour. Elle est constante chez les animaux ayant reçu une injection unique de serum anti-, de serum neuf et de D.T.T.A.B.

Le dosage des chlorures urinaires chez les animaux traités au serum anti-poumon montre dans quelques cas une chute relative de leur taux par rapport aux témoins non traités (rétention chlorurée) mais ce processus n'est pas général. On peut le retrouver chez certains animaux traités au serum normal et au D.T.T.A.B.

L'albuminurie peut s'accompagner dans quelques cas d'élimination d'acétone et de cylindres urinaires ; par contre, nous n'avons trouvé aucune trace de sang, ni de sucre, ni d'acides biliaires.

TABLEAU XXII

Cobaye		Poly neutro	Poly éosino	Poly baso	Lympho	Mono
13	Avant	24	3	I	70	2
	Après	28	I	0	67	4
11	Avant	20	3	I	73	3
	Après	19	I	0	73	4
31	Avant	39	2	0	56	3
	Après	46	I	0	49	4
15	Avant	34	2	0	63	I
	Après	41	I	2	51	5
56	Avant	27	3	0	68	2
	Après	30	3	0	63	4
55	Avant	19	2	I	72	6
	Après	21	3	0	70	6
40	Avant	43	I	0	52	4
	Après	51	I	0	44	4
42	Avant	33	2	0	61	4
	Après	43	0	0	43	14
43	Avant	28	4	0	67	1
	Après	33	2	0	63	2
46	Avant	15	2	2	77	4
	Après	12	4	0	80	4

Enfin les animaux subissent une perte de poids assez importante durant le traitement. L'amaigrissement est aussi bien provoqué par le serum de lapin anti-poumon que par le serum de lapin neuf ou le D.T.T.A.B.

Les formules leucocytaires des cobayes traités n'apportent rien de très intéressant. Notons cependant l'absence d'éosinophilie et l'augmentation légère des polynucléaires neutrophiles. Nous ne nous hasarderons pas à en tirer une conclusion, car notre expérimentation dans ce domaine a été très limitée.

Le traitement à la cortisone semble diminuer l'action des anticorps anti-poumon : l'albuminurie devient insignifiante. Nous attendrons pourtant les résultats histologiques avant de conclure à un heureux effet de la cortisone sur les animaux traités.

Par contre, l'addition d'antigène pulmonaire au sérum anti-poumon ne diminue pas l'albuminurie.

En conclusion, l'administration de serum anti-poumon de cobaye à un cobaye aboutit à un amaigrissement de l'animal et à une albuminurie persistante. Cependant, comme il fallait s'y attendre, cette albumine n'est pas consécutive à l'action propre des anticorps anti-poumon, mais au serum étranger, puisque l'injection de serum de lapin neuf ou de D.T.T.A.B. provoque aussi de l'albuminurie. Certes les réactions de l'organisme du cobaye semblent plus importantes face aux anticorps anti-poumon, mais les résultats ne sont pas assez cohérents pour se prêter à une interprétation digne d'intérêt.

II - CONSTATATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES

Notre matériel d'étude a été constitué par les coupes de poumons, de reins et de foie provenant des animaux diversement sensibilisés et sacrifiés à la fin du traitement.

Les organes prélevés ont été recueillis dans le liquide de BOUIN, puis colorés à l'hématéine-éosine, trichrome de MASSON et imprégnation argentique (Réticuline).

OBSERVATIONS HISTOLOGIQUES DETAILLEES

I/ Coupes des animaux traités au serum de lapin normal :

N° 47 - I injection de 2 ml - 1 jour

Poumons : Quelques foyers inflammatoires péribronchiques. Quelques plages réactionnelles intra-parenchymateuses isolées.
Reins : Rien à signaler.
Foie : Lésions dégénératives avec plages de dégénérescence graisseuse.

N° 41 - I injection de 2 ml - 7 jours

Poumons : Plages de pneumonie réticulée hypertrophique alternant avec des zones d'atrophie septale avec emphysème. Lésions étendues. Foyers inflammatoires denses.
Reins : Rien à signaler.
Foie : Quelques rares lésions dégénératives.

N° 40 - I injection de 2 ml - 14 jours

Poumons : Lésions de pneumonie réticulée hypertrophique systématisée à presque l'ensemble du poumon.
Rein : Rien à signaler.
Foie : Lésions dégénératives assez nettes et étendues.

N° 43 - 3 injections de 2 ml - 7 jours

Poumons : Aspect congestif interstitiel et alvéolaire avec dépôts hémosidérosiques abondants.
Rein : Lésions dégénératives tubulaires. Lésions glomérulaires : foyers congestifs hémorragiques. Glomérulites rétractiles par endroits.
Foie : Foyers congestifs avec stases sanguines importantes.

N° 46 - 6 injections de 2 ml - 14 jours

Poumons : Epaississement de la trame avec réaction hyperplasique alvéolaire. Quelques formations lymphoïdes. Remaniement parenchymateux important.
Reins : Quelques lésions dégénératives tubulaires.
Foie : Lésions de dégénérescence minimes.

N° 45 - 9 injections de 2 ml - 21 jours

Poumons : Lésions parenchymateuses importantes avec pneumonie réticulée hypertrophique. Plages denses d'amas cellulaires du niveau des parois alvéolaires avec hyperplasie des formations lymphoïdes. Zones d'atresie septale avec emphysème.
Reins : Quelques lésions tubulaires (dégénérescence peu étendue).
Foie : Quelques zones d'hépatite dégénérative peu étendues.

N° 49 - 3 injections de 2 ml alternées avec 3 injections de 25 mg de cortisone

Poumons : Lésions étendues de pneumonie réticulée hypertrophique et foyers d'alvéolite plasmodiale.
Reins : Lésions minimes.
Foie : Lésions minimes.

Il semble que la cortisone n'ait eu aucune action sur les manifestations pulmonaires et par contre, peut-être un heureux effet sur le comportement hépato-rénal.

N° 48 - I injection de 2 ml - 90 jours

Poumons : Quelques plages de pneumonie réticulée hyper-

trophique mais le parenchyme pulmonaire apparaît subnormal sur une grande partie de son étendue avec cependant un léger épaississement des septa alvéolaires par une surcharge d'éléments lympho-monocytaires.

Reins : Rien à signaler
Foie : Rien à signaler

2/Coupes des animaux traités au D.T.T.A.B. de l'Institut PASTEUR :

N° 64 - I injection de 2 ml - I jour

Poumons : Plages de réaction réticulo-plasmodiale intense avec fonte de l'architecture alvéolaire (cellules plasmodiales intra-alvéolaires, oedème interstitiel).
Reins : Rien à signaler
Foie : Rien à signaler

N° 66 - I injection de 2 ml - 7 jours

Poumons : Plages étendues d'infiltration oedémateuse et cellulaire polymorphe. Plages de pneumonie réticulée hypertrophique.
Reins : Lésions minimes dégénératives tubulaires souvent sous-capsulaires.
Foie : Lésions minimes.

N° 65 - I injection de 2 ml - 14 jours

Poumons : Pneumonie réticulée hypertrophique en plages étendues. Hyperplasie de quelques formations lymphoïdes. Zones d'emphysème micro-kystique périfocal.
Reins : Pas de lésions importantes.
Foie : Pas de lésions importantes.

N° 61 - 3 injections de 2 ml - 7 jours

Poumons : Pneumonie réticulée hypertrophique avec fibrose septale. Ilots réactionnels cellulaires et macrophagiques.

Reins : Lésions tubulaires limitées (régions sous-capsulaires)
Foie : Lésions d'hépatite dégénérative assez étendues.

N° 60 - 6 injections de 2 ml - 14 jours

Poumons : Plages de pneumonie réticulée hypertrophique ; mais surtout zones de fibrose alvéolaire étendues avec emphysème micro-kystique diffus.
Reins : Pas de grosses altérations.
Foie : Lésions dégénératives cellulaires en plages peu étendues.

N° 69 - 3 injections de 2 ml alternées avec 3 injections de 25 mg de cortisone

Poumons : Lésions étendues et évoluées depuis la réaction réticulée et macrophagique jusqu'à la fibrose à l'origine d'un emphysème micro-kystique.
Reins : Lésions dégénératives tubulaires. Pas d'atteinte glomérulaire.
Foie : Lésions dégénératives cellulaires en plages étendues.

Nous noterons l'absence de protection réactionnelle par la cortisone.

3/ Coupes des animaux traités au serum de lapin anti-poumon de cobaye

N° 14 - I injection de 2 ml - 1 jour

Poumons : Léger épaississement des septa alvéolaires. Oedème interstitiel discret.
Reins : Aspect congestif très limité. Quelques lésions dégénératives tubulaires minimes.
Foie : Rien à signaler.

N° 13 - I injection de 2 ml - 7 jours

Poumons : Oedème interstitiel. Pneumonie réticulée hypertrophique en plages. Lésions de cytolyse (nucléaire et protoplasmique) étendues. Emphysème périfocal.

Reins : Rien à signaler
Foie : Quelques lésions dégénératives.

N° 11 - I injection de 2 ml - 14 jours

Poumons : Pneumonie réticulée hypertrophique en plages très étendues avec zones d'emphysème périfocal. Les lésions prédominent dans les régions sous-pleurales et dans les zones péri-vasculaires. Oedème interstitiel avec réaction macrophagique et pigmentaire.
Reins : Lésions dégénératives sous-corticales et parfois au niveau des tubes droits.
Foie : Lésions dégénératives étendues protoplasmiques.

N° 31 - I injection de 4 ml - 14 jours

Poumons : Lésions plus étendues que pour le n° 11, mais du même ordre (pneumonie réticulée hypertrophique, réaction macrophagique et pigmentaire, oedème interstitiel).
Reins : Mêmes lésions que pour le n° 11.
Foie : Lésions dégénératives étendues.

N° 16 - I injection de 2 ml - 90 jours

Poumons : Parenchyme assez remanié, zone d'emphysème atrophique, quelques formations folliculaires sous-pleurales, zone de pneumonie réticulée hypertrophique à disposition péribronchique ou en plages étendues avec fibrose septale plus ou moins évoluée.
Reins : Pas d'altérations notables.
Foie : Lésions d'hépatites dégénératives importantes et étendues.

N° 17 - I injection de 2 ml - 90 jours

Poumons : Lésions d'hypertrophie pulmonaire avec hyperplasie et emphysème microkystique.
Reins : Rien à signaler.
Foie : Quelques lésions dégénératives cellulaires du parenchyme noble peu étendues.

N° 56 - 3 injections de 2 ml - 7 jours

Poumons : Plages de pneumonie réticulée hypertrophique et plasmodiale. Plages de lésions dégénératives très accusées. Oedème interstitiel.
Reins : Quelques lésions dégénératives tubulaires notamment sous-capsulaires.
Foie : Lésions dégénératives minimes.

N° 50 - 3 injections de 2 ml - 7 jours

Poumons : Plages étendues de pneumonie réticulée hypertrophique. Hyperplasie des follicules clos. Processus de cytolyse nucléaire et protoplasmique au niveau des éléments de la paroi alvéolaire.
Reins : Lésions dégénératives tubulaires peu étendues.
Foie : Quelques lésions dégénératives minimes sous-capsulaires.

N° 58 - 4 injections de 2 ml - 9 jours

Poumons : Réaction de sclérose septale hypertrophique diffuse avec fibrose péri-broncho-vasculaire.
Reins : Rien à signaler d'important.
Foie : Rien à signaler.

N° 53 - 6 injections de 2 ml - 14 jours

Poumons : Lésions de pneumonie réticulée hypertrophique diffuse avec fibrose associée (réaction macrophagique monocyto-alvéolaire diffuse).
Reins : Lésions glomérulaires minimes. Quelques altérations tubulaires peu étendues.
Foie : Rien à signaler.

N° 55 - 6 injections de 2 ml - 14 jours

Poumons : Lésions importantes et diffuses de pneumonie réticulée hypertrophique avec fibrose septale. Hyperplasie des formations lymphoïdes. Plages réactionnelles histio-monocytaires.
Reins : Lésions dégénératives cellulaires peu importantes mais étendues.
Foie : Lésions dégénératives tubulaires limitées.

N° 51 - 9 injections de 2 ml - 21 jours

Poumons : Pneumonie réticulée hypertrophique avec réaction fibrocytaire au niveau de la paroi septale. Lésions systématisées et diffuses à l'ensemble du parenchyme pulmonaire.
Reins : Pas de lésions importantes (Glomérules et tubuli).
Foie : Rien à signaler.

N° 52 - 9 injections de 2 ml - 21 jours

Poumons)
Reins) Idem 51
Foie)

N° 54 - 12 injections de 2 ml - 28 jours

Poumons : Lésions dégénératives importantes et diffuses. Fibrose diffuse.
Reins : Lésions très importantes de glomérulo-néphrite avec sclérose tubulaire et glomérulaire. Capsule épaissie.
Foie : Lésions dégénératives cellulaires étendues.

N° 12 - I injection de 2 ml - I injection quotidienne de 25 mg de cortisone - 14 jours

Poumons : Pneumonie réticulée hypertrophique diffuse. La cortisone n'a donné aucune protection. Oedème interstitiel donnant un peu un aspect de poumon foetal. Ces lésions ne sont pas généralisées : il existe des plages pulmonaires indemnes.
Reins : Quelques lésions dégénératives tubulaires. Plages de décoloration.

N° 59 - 3 injections de 2 ml alternées avec 3 injections de cortisone (-25 mg)

Poumons : Lésions dégénératives peu étendues.
Foie : Lésions dégénératives peu étendues.

N° 15 - I injection de 2 ml + 4 ml d'antigène pulmonaire - 14 jours

Poumons : Lésions importantes et étendues (oedème, lésions dégénératives, pneumonie réticulée hypertrophique diffuse).
Reins : Lésions de tubulo-néphrites étendues et quelques lésions glomérulaires (rétraction du corpuscule, sclérose glomérulaire)
Foie : Lésions dégénératives protoplasmiques étendues.

N° 57 - 15 injections de 2 ml - 90 jours

Poumons : Fibrose scléreuse septale avec pneumonie réticulée hypertrophique diffuse. Notez l'importance de la sclérose collagène à distribution péribroncho-vasculaire.
Reins : Rien à signaler
Foie : Rien à signaler

N° 58 bis - 10 injections de serum - 77 jours

Poumons : Lésions très importantes et très étendues. Plages denses d'éléments cellulaires parenchymateux ou macrophagiques, alternant avec des plages de fibrose septale atrophique et des lésions d'emphysème microkystique.
Reins : Quelques lésions cytolytiques dans la région sous-capsulaire et tubulaire. Les glomérules sont intacts.
Foie : Lésions d'hépatites dégénératives relativement peu étendues.

Foetus du n° 58 après 4 injections de 2 ml (9 jours)

Pas d'atteinte notable au niveau du parenchyme pulmonaire, hépatique et rénal du foetus (notion de protection placentaire vis-à-vis de l'action agressive des antigènes).

4/ Coupes des animaux traités à l'extrait de broyats pulmonaires

N° 100 - 20 injections de 2 ml d'antigène pulmonaire

Poumons : Lésions très étendues et diffuses de pneumonie réticulée et de fibrose alvéolaire systématisée avec emphysème micro-kystique.
Reins : Quelques altérations tubulaires dégénératives.
Foie : Lésions d'hépatites dégénératives.

N° 101 - 20 injections de 2 ml d'antigène pulmonaire

Poumons : Lésions diffuses de pneumonie réticulée hypertrophique avec réaction macrophagique et monocytaire. Fibrose septale
Reins : Quelques lésions dégénératives tubulaires peu étendues. Pas d'atteinte glomérulaire.
Foie : Rien à signaler.

Lapin n° 2 - 7 injections d'antigène pulmonaire

Poumons : Pas de modifications importantes.

COMMENTAIRES

Ces commentaires sont destinés à regrouper les principales caractéristiques histo-pathologiques retrouvées sur ces différentes coupes, afin d'en tirer une signification anatomo-pathologique plus générale.

Dans tous les cas, les lésions observées s'apparentent les unes aux autres, quelque soit le produit injecté, mais l'importance et l'étendue de la réaction cellulaire ou tissulaire varient en fonction de l'inoculation et de la répétition des injections.

Cependant, à produit égal et à doses équivalentes, les réactions sont totalement différentes suivant les animaux : les uns paraissent plus sensibles, les autres plus "réactionnels". Nous vérifions ainsi l'importance du terrain individuel.

Les lésions observées consistent en un oedème interstitiel ou alvéolaire peu fibrineux, une réaction cytologique macrophagique, monocytaire, parfois éosinophile, souvent très polymorphe d'aspect (réaction lympho-monocytaire avec quelques rares polynucléaires), des dépôts hémosidérosiques interstitiels ou intracellulaires parfois très abondants : pneumonie réticulée hypertrophique avec épaississement des septa alvéolaires, condensation rétractile alvéolaire alternant avec des plages d'emphysème atrophique ; hyperplasie réticulée avec ébauche de fibrose septale, aplasie des capillaires alvéolaires et remaniement histologique plus ou moins important lorsque l'expérimentation a été prolongée.

Ces réactions cytologiques ont une distribution périvasculaire et péribronchique ou encore interstitielle en plages étendues. Elles ne sont jamais généralisées à l'ensemble du parenchyme pulmonaire, comme s'il existait au sein de celui-ci des zones réactionnelles électives. Parmi celles-ci, mentionnons les manchons péribroncho-vasculaires et les régions sous-pleurales (corticalité et scissures).

1 - Avec le serum normal de lapin :

Au niveau du poumon, les lésions sont d'autant plus importantes et étendues que la répétition des injections a été plus prolongée. Tous les remaniements structuraux et architecturaux précités sont retrouvés notamment après 9 injections (N° 45 : pneumonie réticulée hypertrophique, plages denses d'amas cellulaires monocyto-macrophagiques, zones de pneumonie réticulée atrophique avec emphysème diffus).

On observe également des altérations histologiques au niveau des reins (lésions dégénératives cellulaires à prédominance tubulaire, exceptionnellement glomérulaire) et du foie (plages peu étendues d'hépatite dégénérative).

L'adjonction de cortisone n'entraîne aucune modification de la réaction cytologique, ni des lésions pulmonaires ; par contre, les altérations hépato-rénales paraissent minimes en pareil cas.

Doit-on conclure un heureux effet de la cortisone sur le comportement hépato-rénal ? Notre expérimentation à ce point de vue est insuffisante et doit être vérifiée.

2 - Avec le D.T.T.A.B. :

Les lésions observées sont ici beaucoup plus importantes et étendues que dans le cas précédent. Elles s'accentuent avec le temps et la répétition des injections pour donner une pneumonie réticulée hypertrophique ou au contraire atrophique avec fibrose septale, hyperplasie réticulée et emphysème micro-kystique étendu.

Au niveau du foie, les altérations sont minimes en général.

Au niveau des reins, on trouve quelques lésions dégénératives cellulaires tubulaires, mais pas d'atteinte glomérulaire.

L'adjonction de cortisone n'apporte absolument aucune modification de la réaction cytologique alvéolaire et interstitielle.

3 - Avec le serum de lapin anti-poumon de cobaye :

Les lésions histologiques sont encore plus importantes et étendues que précédemment, avec pneumonie réticulée hypertrophique et plasmodiale ; mais le caractère lésionnel dominant réside dans l'apparition d'une fibrose septale étendue, précoce et qui s'accentue au fur et à mesure que l'expérimentation se prolonge. Cette fibrose septale s'accompagne d'un emphysème diffus qui alterne avec des plages de condensation rétractile en rapport avec la pneumonie réticulée hypertrophique et les foyers infiltratifs polymorphes.

Les lésions rénales paraissent elles aussi plus accusées que précédemment ; nous avons observé dans deux cas des glomérulo-néphrites et dans tous les cas des altérations tubulaires.

Les lésions hépatiques sont par contre comparables à celles déjà vues.

L'adjonction de cortisone n'entraîne ici aucune modification et reste sans effet, même sur les réactions oedémateuses précoces, mais il faut bien préciser que nos animaux n'ont pas été traités par corticothérapie continue.

4 - Avec les injections d'extraits pulmonaires de cobayes :

Les lésions histologiques sont aussi importantes et étendues qu'avec les injections de serum de lapin anti-poumon de cobaye.

Elles aboutissent à des lésions de pneumonie réticulée hypertrophique et de fibrose septale quasi généralisées, associées à de l'emphysème micro-kystique diffus.

Ces faits s'expliquent par les altérations des composants pulmonaires normaux sous l'action des artifices de préparations qui seraient à l'origine de leur comportement antigénique.

A l'étude histologique du poumon de lapin après une série d'injections d'extraits pulmonaires de cobaye, nous n'avons observé aucune altération notable du poumon, mais les études histologiques ont été effectuées très tardivement, alors que nos animaux ne recevaient plus d'injections depuis longtemps, ce qui explique aisément l'absence de phénomènes réactionnels. Cependant, nous n'avons relevé au niveau des poumons aucune trace des réactions antérieures éventuelles, notamment aucune fibrose septale. Nous avons fait les mêmes constatations au niveau du foie et du rein.

L'étude histologique du foetus de cobaye traité pendant la gestation par le serum anti-poumon de cobaye ne révèle aucune atteinte notable des parenchymes viscéraux (poumon, foie, rein) au niveau du foetus.

Cette constatation soulève le problème d'une protection probable du foetus, soit par filtre placentaire (qui ne laisse pas passer les antigènes agresseurs), soit par un processus de défense qui neutraliserait la réaction antigénique au niveau d'un organisme absolument neuf. La question est posée ; elle est loin d'être résolue.

Cette série d'expériences nous a permis de mettre en évidence l'importance de la sensibilité du parenchyme pulmonaire, la fréquence et l'étendue de la réaction anticorps à son niveau.

Ces notions sont déjà connues. Elles étaient prévisibles, étant donné la structure même du parenchyme pulmonaire : tissu mésenchymateux, éponge vasculaire richement innervée sous la double dépendance vago-sympathique, organe lymphoïde particulièrement réactionnel au cours des processus infectieux. Enfin, les sensibilisations préalables sont fréquentes à cause de la triple voie : aérienne, sanguine et lymphatique.

Mais il ne nous semble pas que l'on ait suffisamment insisté sur l'importance de ce processus pathogénique dans la production des fibroses progressives. Notre expérimentation prouve une de fois de plus que le parenchyme pulmonaire réagit de façon importante (oedème interstitiel, pneumonie réticulée hypertrophique, réaction monocytaire et macrophagique, fibrose septale progressive) au cours des injections sous-cutanées de produits divers et notamment d'extraits microbiens ou d'anticorps pulmonaires spécifiques.

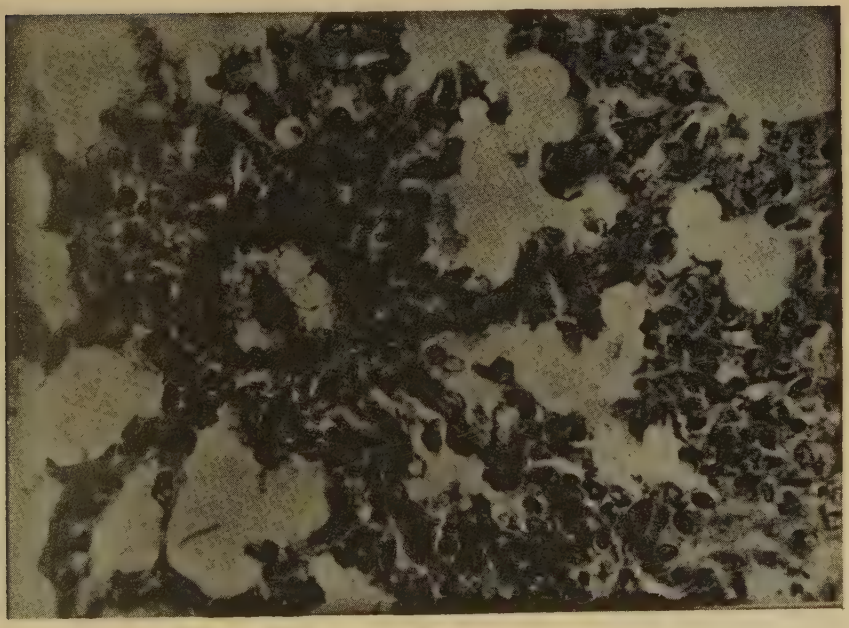
Dès lors, nous pouvons concevoir le processus pathogénique de la fibrose alvéolaire et de sa tendance extensive au cours des infections bronchiques chroniques (chez les dilatés bronchiques par exemple). En effet, chez de tels sujets, il se produit au niveau du foyer infecté une désagrégation d'un territoire broncho-alvéolaire plus ou moins étendu avec libération d'extraits bacillaires et de composants cellulaires remaniés par la suppuration chronique. L'ensemble constitue des antigènes mixtes (d'origine exogène et endogène).

La réaction anticorps qui se produit sous l'action de ces antigènes provoque des phénomènes réactionnels que nous avons pu étudier et qui sont à l'origine d'une fibrose qui se développe progressivement par poussées. Des phénomènes analogues sont à la base des échecs dans les greffes pulmonaires tentées jusqu'ici.

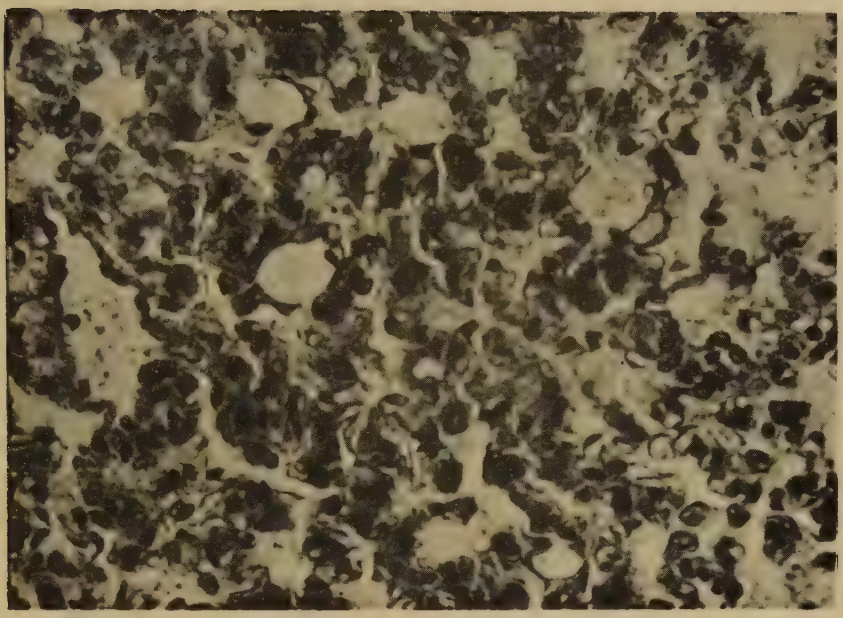
Cependant le mécanisme pathogénique n'est pas en vérité aussi simple et notre expérimentation nous a bien montré que cette réaction anticorps n'est pas la même pour tous les sujets : très intense et précoce chez les uns, tardive et atténuée chez d'autres, progressive et véritablement maligne dans quelques cas. Nous retrouvons là les différentes modalités observées en clinique.

Notre étude nous a également montré que la cortisone ne protège pas l'animal contre ses réactions anticorps, mais notre expérimentation sur ce point précis n'est pas suffisante. Elle doit être poursuivie.

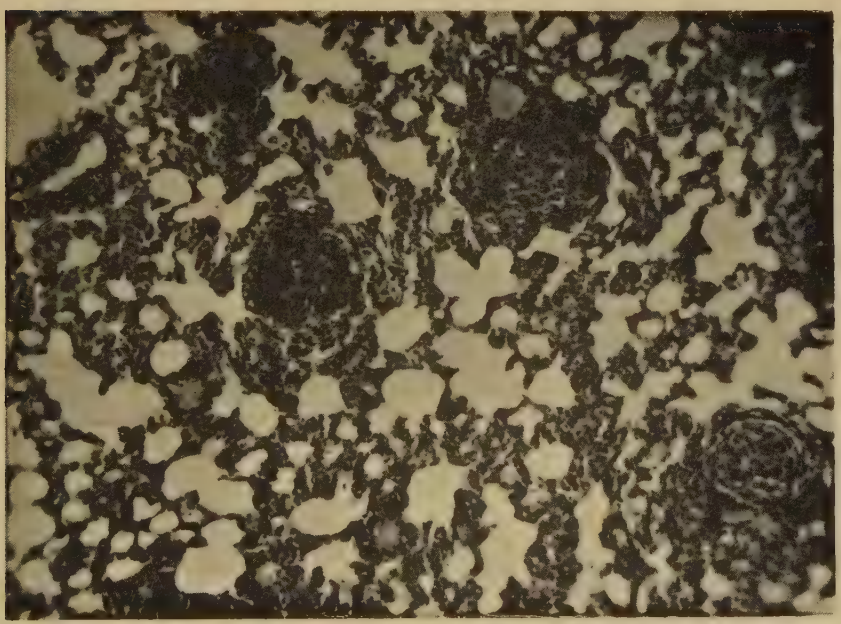
I - Cobaye après 9 injections de sérum de lapin normal. Poumons normaux.



2 - Poumon de cobaye ayant reçu une injection de sérum de lapin anti-poumon de cobaye. Fort grossissement.



3- Poumon de cobaye ayant reçu six injections de sérum de lapin anti-poumon de cobaye.Noter l'importance et l'étendue de la réaction tissulaire à type de pneumonie réticulée hypertrophique avec fibrose associée.



4 - Cobaye après une injection de deux m I de sérum D.T.T.A.B. Hyperplasie des follicules lymphoïdes. Réaction hyperplasique septale légère.

CONCLUSIONS GENERALES

Quoique tous les problèmes soulevés par les résultats des observations expérimentales et pathogéniques justifiant la notion d'auto-agression ne soient pas encore résolus, les faits positifs appuyant cette conception nouvelle sont assez nombreux et expressifs pour que soient ainsi expliqués un certain nombre de maladies à étiopathogénie particulière et l'échec des greffes.

De nombreuses recherches consécutives aux travaux de MASUGI ont permis de démontrer que des hétéro-anticorps anti-rein peuvent provoquer une glomérulo-néphrite à peu près identique à la glomérulo-néphrite humaine ; de même des anticorps anti-cerveau provoquent une encéphalomyélite expérimentale.

Nous avons tenté, au cours de ce travail, de préciser les conséquences de l'agression des poumons de cobaye réalisée grâce à des injections de serum de lapin anti-poumon de cobaye à différents lots d'animaux. Nous avons utilisé la technique de MASUGI.

Après un rappel des faits cliniques justifiant la notion d'auto-agression, nous avons passé en revue les principales tentatives expérimentales qui ont permis de donner une interprétation pathogénique assez cohérente de nombreuses affections rénales, cardio-vasculaires, hématologiques, neurologiques. Nous avons enfin fait allusion à l'importance de l'auto-sensibilisation dans l'échec des greffes.

La première étape de notre travail personnel a eu pour but de préparer un serum de lapin anti-poumon de cobaye suivant la technique de MASUGI. Dans un second temps, ce serum de lapin sensibilisé a été administré à des cobayes.

Différents résultats ont été obtenus qui nous paraissent pouvoir être résumés et interprétés de la façon suivante :

1 - Les électrophorégrammes réalisés à partir de serums provenant de lapins sensibilisés au poumon de cobaye sont caractérisés par une augmentation très sensible de la fraction gamma-globulinique par rapport à la même fraction de serum de lapin témoins. Ces modifications électrophorétiques correspondent, selon toute vraisemblance, à une production et mise en circulation accrues de globulines anticorps.

2 - Les réactions de floculation pratiquées à partir de ces mêmes serums en utilisant comme antigène un extrait de poumon de cobaye, nous ont permis de mettre en évidence une certaine spécificité de ces immun-serums vis-à-vis de cet antigène pulmonaire. Ces données sérologiques démontrent que, si l'on fait à des lapins des injections de broyats de poumon de cobaye, il y a formation d'anticorps circulants qui réagissent in vitro avec les extraits antigéniques de poumons utilisés pour l'immunisation.

Cependant, l'immun-serum est capable de réagir aussi in vitro, quoique plus faiblement, avec un antigène foie ou un antigène rein. Poumon, foie, rein posséderaient des substances antigéniques identiques ou au moins très fermement apparentées (tissu conjonctif).

3 - L'administration au cobaye du serum de lapin anti-poumon de cobaye aboutit à un amaigrissement de l'animal et à une albuminurie persistante. Cependant, il apparaît que cette albumine n'est pas consécutive à l'action propre des anticorps anti-poumon, mais à l'introduction de serum étranger, puisque l'injection de serum de lapin neuf ou de D.T.T.A.B. provoque aussi de l'albuminurie. Par contre, le dosage des chlorures urinaires n'apporte aucun élément digne d'intérêt. Dans quelques cas, l'albuminurie s'accompagne d'élimination d'acétone et de cylindres, mais nous n'avons pas trouvé de traces de sang , ni de sucre, ni d'acides biliaires.

Les formules leucocytaires sont sans intérêt ; on note l'absence d'éosinophilie et une légère augmentation des polynucléaires.

4 - L'examen histo-pathologique des organes de cobayes met en évidence des lésions qui, dans tous les cas, s'apparentent les unes aux autres, quelque soit le produit injecté ; mais l'importance et l'étendue de la réaction cellulaire ou tissulaire varient en fonction de l'inoculation et de la répétition des injections.

Cependant, à produit égal et à doses égales, les réactions peuvent être totalement différentes suivant les animaux. Nous vérifions ainsi l'importance du terrain individuel.

Les lésions observées consistent en un oedème interstitiel ou alvéolaire peu fibrineux, une réaction cytologique macrophagique, monocytaire, parfois éosinophile, des dépôts hémosidérosiques interstitiels ou intra-cellulaires parfois très abondants : pneumonie réticulée hypertrophique avec épaississement des septa alvéolaires ; hyperplasie réticulée avec ébauche de fibrose septale. Ces réactions cytologiques ont une distribution péri-vasculaire ou péri-bronchique ou encore interstitielle en plages étendues, sans jamais être généralisées à l'ensemble du parenchyme pulmonaire, comme s'il existait au sein de celui-ci des zones réactionnelles électives (manchons péri-broncho-vasculaires, régions sous-pleurales).

Ce sont chez les cobayes traités au sérum de lapin anti-poumon de cobaye que ces lésions sont plus marquées, mais il est indéniable qu'elles existent aussi chez les animaux traités au sérum de lapin neuf et au D.T.T.A.B.

On observe également dans les 3 cas des lésions histologiques au niveau des reins (lésions dégénératives cellulaires à prédominance tubulaire, exceptionnellement glomérulaire) et du foie (plages peu étendues d'hépatites dégénératives).

L'adjonction de cortisone n'entraîne aucune modification et reste notamment sans effet, même sur les

réactions oedémateuses précoces ; par contre, elle parait minimiser les altérations hépato-rénales.

Cette série d'expériences nous a permis de mettre en évidence l'importance de la sensibilité du parenchyme pulmonaire, la fréquence et l'étendue de la réaction anticorps à son niveau.

Il est évident que ces notions étaient prévisibles, étant donné la structure même du parenchyme pulmonaire (tissu mésenchymateux richement innervé et vascularisé). Mais il semble que l'on n'ait pas assez insisté sur l'importance de ce processus dans l'apparition des fibroses.

En effet, puisque le parenchyme pulmonaire réagit de façon importante au cours d'injections d'extraits microbiens ou d'anticorps pulmonaires spécifiques, il est logique de penser qu'il se produit au niveau du foyer infecté une désagrégation d'un territoire broncho-alvéolaire plus ou moins étendu avec libération d'extraits bacillaires et de composants cellulaires pulmonaires remaniés par la suppuration chronique. La réaction en anticorps qui se produit sous l'action de ces antigènes mixtes provoque des phénomènes réactionnels qui sont à l'origine d'une fibrose qui se développe progressivement par poussées. Des phénomènes analogues sont à la base des échecs de greffes pulmonaires.

Cette étude expérimentale nous permet de préciser comme un des facteurs pathogéniques des fibroses pulmonaires la réaction anticorps pulmonaire, elle-même très souvent conditionnée et toujours aggravée par les processus infectieux broncho-alvéolaires chroniques.

Il en résulte la déduction thérapeutique essentielle de traiter énergiquement et dès leur début les infections bronchiques et de pratiquer, notamment, toutes les fois que cela est possible, l'exérèse du foyer infecté en attendant de pouvoir nous attaquer aux conditions mêmes du terrain réactogène.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALVORD (E.C.), CORELL (J.W.) et LADD (A.) -

The effect of pyribenzamin in beeswax on experimental meningo-encephalomyelitis in guinea pig.
J. of Exp. Med. 60,345, 1948.

2 - ANDRINI (F.) -
Néphrites allergiques.
Paris Médical. 142, 1951.

3 - ASCHKENAZY -
Etude sur la floculation d'extraits pulmonaires au contact des serums humains. Existe-t-il des anticorps anti-poumon dans le sang des tuberculeux ?
Rev. d'Immunol. 6, 224-247, 1940-1941.

4 - BAUER (F.) -
Reaction of rats following injection of anti-rat heart immune serum.
Arch. Path. 42, 222, 1946.

5 - BERNARD (P.) -
Contribution à l'étude expérimentale des mécanismes d'iso-agression myocardique chez le rat. Thèse de Marseille, 1954.

6 - BIERRY -
Recherches sur les injections de sang et de serum cytotoxique au chien.
Compt. Rendu Soc. Biol. 53, 839, 1901.
Compt. Rendu Acad. 132, 1145, 1901.

7 - BORDET -
Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le serum d'animaux injectés de sang défibriné.
Ann. Inst. Past. 12, 688, 1899.

8 - BROKMAN (H.), BULL (J.) et FRENDZEL (J.) -
Une réaction biologique dans le rhumatisme articulaire aigu.
C.R.Soc.Biol., 120, 372-373, 1935.

9 - BURKY (E.L.) -
J. of Allergy, 5, 466-475, 1934.

10 - BURKY (E.L.) et WOODS (A.C.) -
Arch. Ophtal., 6, 548-553, 1931.

11 - BUSSON -
Wiener Klin. Wochenschr. 24, 1492, 1911.

12 - CANNON (P.R.) et MARSHALL (C.E.) -
An improved serological method for the determination of precipitative titers of anti-sera. J.of Imm., 38, 365-376, 1940.

13 - CARRERE (L.) et ROUX (J.) -
Etude expérimentale de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur la protection des anticorps.
Soc. franç. Microb., 6 mars 1952.

14 - CASTAIGNE (J.) et RATHERY (F.) -
Nephrectomie. Ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule. Lésions du rein opposé. C.R.Soc.Biol.,53, 1152-1153, 1901.

15 - CASTAIGNE (J.) et RATHERY (F.) -
Ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère et du pédicule. Accidents consécutifs.
C.R. Soc. Biol. 53, 1150-1151, 1901.

16 - CASTAIGNE (J.) et RATHERY (F.) -
Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de serum néphrotoxique.
C.R. Soc. Biol. 54, 563-567, 1902.

17 - CAVELTI (P.A.) et CAVELTI (A.S.) -
Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis.

I - Production of auto-antibodies to kidney in experimental animal. Arch. Path. 39, 148-152, 1945.
II - Production of glomerulo-nephritis in rats by means of antibodies to kidney. Arch. Path. 40, 158-162, 1945.
III - Clinical and pathological aspects of the experimental glomerulo-nephritis produced in rat. Arch.Path.,40, 163-172, 1945.

18 - CAVELTI (P.A.) -
Pathogenesis of glomerulo-nephritis and rheumatic fever. Arch. Path. 44, 119-125, 1947.

19 - CAVELTI (P.A.) -
Auto-antibodies in rheumatic fever. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 60, 379-381, 1945.

20 - CAVELTI (P.A.) -
Studies on the pathogenesis of rheumatic fever.
I/ Experimental production of auto-antibodies to heart, skeletal muscle and connective tissue.
Arch.Path., 44, 1-13, 1947.
II/ Cardiac lesions produced in rats by means of antibodies to heart and connective tissue.
Arch. Path., 44, 13-27, 1947.

21 - CAVELTI (P.A.) -
Studies on the technic of collodion agglutination. Influence of certain quantities of the collodion particles and of the proportions of antigen and collodion on the sensitivity and specificity of reaction.
J. of Imm. 49, 365-373, 1944.

22 - CAVELTI (P.A.) -
The technic of collodion particles agglutination. J. of Imm., 57, 141-154, 1947.

23 - CHIKAMITSU (H.) -
Experimentelle Studien über immunotoxische Glomerulo-nephritis. I Serologische Untersuchungsergebnisse des pneumotoxischen

Entenimmunserums. II Experimentelle Glomerulo-nephritis durch pneumotoxische Entenimmunsera. III Resorptionsversuch mit Lunge und Niere am pneumotoxischen Enten-immunserum (gegen die Kaninchenlunge gerichtet).
Folia Endocrin. Japonica, 16, 85-95, 1940.

24 - COBURN (A.F.) et PAULI (R.H.) -
A precipitinogen in the serum prior to the onset of acute rheumatitis.
J. Exp. Med., 69, 143-162, 1939.

25 - COLLIP (J.B.), SELYE (H.) et WILLIAMSON (J.E.) -
Endocrinology, 23, 279, 1938.

26 - CREIGHTEN -
Science, 119, 3081, 1954.

27 - DACIE (J.) -
Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine.
Revue d'hématologie, 6, 3, 267, 1951.

28 - DEROT -
L'évolution des néphrites aiguës infectieuses et de l'allergie rénale.
Semaine Hop. Paris, 24, 1890, 1948.

29 - EATON (M.D.), MURPHY (W.D.) et HANDFORD (V.L.) -
Hetero-genetic antibodies in acute hepatitis.
J. of Exp. Med., 79, 539-557, 1944.

30 - EISEN (H.N.), SHERMAN (B.), PRESSMAN (D.), SIEGEL (M.), FITZGERALD (P.J.) et SILVERSTEIN (A.) -
The zone of localisation of antibodies.
The use of radio-active sulfur 35 as label for anti-kidney serum.
J. of Imm. 65, 559-569, 1950.

31 - EISEN (H.N.), SHERMAN (B.), PRESSMAN (D.), SIEGEL (M.) et FITZGERALD (P.J.)
The zone of localisation of antibodies.
The properties of anti-rat lung serum.
J. of Imm : 65, 543-558, 1950.

32 - EISEN (H.N.) et PRESSMAN (D.) -
The zone of localisation of antibodies. Some properties of the antigene responsible for the rénal localisation of anti-kidney serum.
J. of Imm., 64, 487-498, 1950.

33 - FEENDERS et NEUMEYER -
Frankf. Z. Path. 50, 149, 1937.

34 - FERRARO (A.) et CAZULLO (C.) -
Chronic experimental encephalomyelitis in monkeys.
J.Neuroph. et Exp. Neurol.,7,235-260 ; 1948
8, 61-69 ; 1949
8,226-231 ; 1949.

35 - FERRARO (A.) et JERVIS (G.A.)
Arch. Neuro. et Psych.,43, 195-209, 1940.

36 - FIESSINGER (N.) -
Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. Thèse Med. Paris, 1908.

37 - FLUHMANN (C.F.) -
Endocrinology, 25, 193, 1939.

38 - FRANCOIS (J.) -
Thèse d'agrégation de LOUVAIN, Bruxelles,1941.

39 - FREUND (J.) et MAC DERMOTT (K.) -
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 49, 548-555, 1942.

40 - FRICK (E.) -
Untersuchungen zur Erzeugung von Antikörpern gegen homologes Lungengewebe.
Zeitschr. Imm. Forsch., 108, 253-258, 1951.

41 - FRIED (B.M.) -
J. of Exp. Med. 57, I, 1933.

42 - FRIEDBERGER (E.) -
Uber Anaphylaxie.
Z. Imm. Forsch., 8, 239, 1911.

43 - GOOD (R.A.), CAMPBELL (B.) et GOOD (T.A.) -
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 72, 341-347, 1949.

44 - GREENSPON (S.) et KRAKOVER (C.) - Direct evidence for the antigenicity of the glomeruli in the production of nephrotoxic serum.
Arch. Path.,49, 291, 1950.

45 - GREENSPON (S.) et KRAKOVER (C.) -
Site of antigen in renal glomerulus.
Arch. Path., 51, 629, 1951.

46 - HALPERN (B.N.), BERTRAND (S.) et LHERMITTE (F.) -
Glomérulo-néphrites allergiques.
Presse Médicale, 58, 684-687, 1950.

47 - HALPERN (B.N.) et LHERMITTE (F.) -
Note préliminaire sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale.
Soc. de Biol., séance du 11 mars 1950.

48 - HAVENS (W.P.) et EICHMAN (H.L.) -
Collodion particle agglutination with acute phase serums and immune globulin in viral hepatitis.
J. of Imm., 64, 349-356, 1950.

49 - HEKTOEN (L.) et SCHULHOF (K.) -
J. Inf. Dis., 34, 433-439, 1924.

50 - HILL (A.G.) et CRINEHSHANK (B.) -
A study of antigenic components of kidney tissue.
Brit. J. Exp. Path.,34, 27-34, 1953.

51 - HULOT (J.) et RAMOND (F.) -
Dégénérescence expérimentale spéciale du foie et des reins d'origine cytolytique.
C.R.Soc. de Biol., 53, 1133-1134, 1901.

52 - ISCHIOKA -
Deutsc. Arch. Klin. Med., 107, 500, 1912.

53 - KABAT (E.A.), WOLF (A.) et BEZER (A.E.) -
Effect of cortisone on experimental acute disseminated encephalomyelitis.

Fed. Proceed., 10, 412, 1951.
J. of Immun., 68, 265-274, 1952.

54 - KABAT (E.A.), WOLF (A.) et BEZER (A.E.) -
Science, 104, 362-363, 1946.
J. of Exp. Med., 85, 117-129, 1947.
J. Neuroph. et Exp. Neurol. 6,333-357,1947.

55 - KAMPMANN (W.) -
Uber allergische Pneumonie.
Beit. Path. Anat., 93, II, 1934.

56 - KAUFMANN (H.) - Classification des états inflammatoires d'après les données de l'électrophorèse. Relations entre l'équilibre protidique et la leucocytose.
Press. Med., 15, 319, 1954.

57 - KAY (C.F.) -
Nephritis production with nephrotoxic duck serum.
J. of Exp. Med., 72, 559, 1940.

58 - KELLET (C.E.) -
Lancet, 231, 1262-1265, 1936.

59 - KLINGE et KNEPPER -
Verhandl. deutsch. Path. Ges.28,181,1935.

60 - KRAUSPE (C.) et THIESS (J.) -
Beit. Path. Anat. 91, 276, 1933.

61 - LANGE (K.), GOLD (M.A.), WEINER (D.) et SIMON (V.) -
J. Clin. Invest. 28, 50-55, 1949.

62 - LAUCHE (A.) -
Ergebnisse neueren Untersuchungen über die Pneumokokken und die Pneumokokken-erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Pneumonien.
Klin. Wochenschr., 92, 1933.

63 - LAUCHE (A.) -
Uber das Problem der lobärer Pneumonie vom Statdpunkt der Pathologen.
Klin. Wochenschr., 2, 2421, 1928.

64 - LEMAIRE (A.) -
Les maladies par auto-agression. Syndrôme de N. FIESSINGER. Press. Med., 3, 1953.

65 - LEWI (S.) -
Action de l'A.C.T.H. sur la formation d'anticorps chez le lapin.
C.R. Soc. de Biol., 22 mars 1952.

66 - LINDEMANN (W.) -
Sur le mode d'action de certains poisons rénaux.
Ann. Inst. Pasteur, 14, 49, 1900.

67 - LIPPMAN (R.W.), CAMERON (G.), et CAMPBELL (D.H.) -
The specificity of anti-kidney antibody determined by its effect upon tissue culture explants.
Proceed. Nation. Acad. Sci., 36,576-580,1950.

68 - LOESCHKE (H.) -
Uber die kruppöse Pneumonie.
Beit. Path. Anat., 86, 201, 1933.

69 - MAC KEE (K.F.) et SWINEFORD (O.) -
Sensibilisation par tissus homologues.
Ann. Rheum. Diseases. G.B., 10; n° 2, 1951.

70 - MALGOUZOU (G.) -
Etude des phénomènes immunologiques intervenant dans la destruction du rein homotransplanté.
Thèse de Paris, 1955, Foulon édit.

71 - MASUGI (M.) -
Uber die allergische Gewebsreaktion der Nieren.
Chiba Igakukwai Zasshi, 6, 1928.
Japan Med. World, 9, 59, 1929.
Trans. Japan, Path. Soc.,19, 132, 1929.
Trans. Japan, Path. Soc., 21, 329,1931.
Beit. Path. Anat. und allg. Path.,91,82,1933.
Beit. Path. Anat. und allg. Path.,92,429,1933.
Virschows Arch., 293, 615, 1934.
Trans. Japan. Path. Soc., 25, 211, 1935.

72 - MASUGI (M.) -
Zur Pathogenese d. diffusen Glomerulonephrite als allergische Erkrankung der Niere.
Klin. Wochenschr., 14, 373, 1935.

73 - MASUGI (M.) et ISIBASI -
Beit. Path. Anat., 96, 391, 1936.

74 - MEDAWAR -
Br. Journal of Exp. Pathology, 29, 58, 1948.

75 - METALNIKOFF (S.) -
Etude sur la spermotoxine.
Ann. Inst. Pasteur, 14, 577, 1900.

76 - MEYER (A.E.), JERVIS (G.A.), BLACK (J.), KOPROWSKI (H.) et COX (H.R.) -
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 75, 387-390, 1950.

77 - MICHON (L.), HAMBURGER (J.) et OECONOMOS -
Une tentative de transplantation rénale chez l'homme : aspects médicaux et biologiques.
Press. Méd. n° 70, 1953.

78 - MIESCHER -
J. Suisse de Med., 83, 1042, 1953.

79 - MORGAN (I.M.) -
Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to injection of normal monkey nervous tissue.
J. of Bacteriol. 51, 614-615, 1946.
J. of Exp. Med., 85, 131-140, 1947.

80 - MURPHY (G.E.) et SWIFT (H.F.) -
Induction of rheumatic like cardiac lesions in rabbits by repeated focal injection with group A streptococcis.
J. of Exp. Med. 31, 1950.

81 - NEFEDEIEFF (N.) -
Serum néprhotoxique.
Ann. Inst. Pasteur, 15, 17, 1901.

82 - CLMER (J.), MURAL E (R.) et CARCASSONE (Y.) -
Les anémies molytiques acquises par auto-anticorps.
XXXème Congr français de médecine.
Alger (1955) - éd·Masson. Paris.

83 - OTTO (H.) -
Beitrag zur rage organspezifischer Antikörper.
Virchow's Arch.,324, 671-687, 1954.

84 - PRESSMAN (D.) -
The zone of localisation of antibodies.
The in vivo disposition of anti-mouse kidney serum and anti-mouse plasma as determined by radioactive tracers.
J. of Imm., 63, 375-388, 1949.

85 - PRESSMAN (D.) -
The zone of localisation of antibodies.
The specific localisation of antibodies to the rat kidney.
Cancer, 3, 697, 1949.

86 - PRESSMAN (D.) -
The zone of localisation of antibodies.
Specific localisation of anti-rat lung serum in the lung.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73,143, 1950.

87 - PRESSMAN (D.) et EISEN (H.N.) -
The zone of localisation of antibodies.
The rate of localisation of anti-mouse kidney serum.
J. of Imm., 64, 273-279, 1950.
J. of Imm., 64, 281-287, 1950.

88 - PRESSMAN (D.) et SHERMAN (B.) -
The zone of localisation of antibodies.
The in vivo purification of kidney localizing antikidney antibodies.
J. of Imm., 67, 15-20, 1951.

89 - PRESSMAN (D.) et SHERMAN (B.) -
Immunological specificities and cross reactions in the vascular beds of liver, kidney and lung. J.of Imm.,67,21-33, 1951.

90 - PRESSMAN (D.), SHERMAN (B.) et KORNGOLD (L.) -
The zone of localisation of antibodies. The in vivo localisation of anti-liver blood vessels antibodies in the rat.
J. of Imm., 67, 493-500, 1951.

91 - PRESSMAN (D.), SHERMAN (B.) et KORNGOLD (L.) -
The zone of localisation of antibodies. Localizing properties of anti-aorta antibodies.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80, 427-429, 1952.
Bact. Proceed. 110, 1951.

92 - PRESSMAN (D.) -
Action néphrotoxique d'un serum anti-rein préparé chez le canard.
Arch. Path., 55, 34, 1953.

93 - PRESSMAN (D.) et KEIGHLEY (G.) -
The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers. The zone of activity of nephrotoxic antikidney serum.
J. of Imm., 59, 144, 1948.

94 - RATHERY (F.) -
Thèse de Paris, 1905.

95 - REMLINGER (P.) -
Accidents paralytiques d'origine médullaire provoqués chez le lapin par des inoculations de substances nerveuses normales homologues.
C.R.Soc.Biol.83,171,1920.

96 - SARRE (H.) et ROTHER (K.) -
Zur Frage der Auto-antikörper.
Klin. Wochenschr. 586, 1955.

97 - SARRE (H.) et WIRTZ (P.) -
Geschwindigkeit und Ort der Nephrotoxin-bindung bei der experimentellen Glomerulo-nephritis.
Klin. Wochenschr., 18, 1548, 1939.
Arch. Klin. Med., 189, I, 1942.

98 - SATA (Y.) -
Beit.Path. Anat. 39, I, 1906.

99 - SCHWENTKER (F.) et RIVERS (T.M.)
The antibodies reponse of rabbits to injections of emulsions and extracts of homologous brain.
J. of Exp. Med., 60, 559, 1934.

100 - SCHWENTKER (F.) et COMPLOIER (F.G.) -
The production of antikidney antibodies by injection of homologous kidney, plus bacterial toxins.
J. of Exp. Med., 70, 223-230, 1939.

101 - SIEGAL (B.C.) et LOEB (E.N.) -
The production of chronic glomerulo-nephritis in rats by the injection of rabbit anti-rat placenta serum.
J. of Exp. Med., 84, 211-222, 1946.

102 - SMADEL (J.E.) -
Experimental néphritis in rats induced by injection of anti-kidney serum.
I - Preparation and immunological studies of nephrotoxin.
J. of Exp. Med., 64, 921, 1936.
II - Clinical and functional studies.
J. of Exp. Med., 65, 527, 1937.
III - Pathological studies of the acute and chronic disease.
J. of Exp. Med., 65, 541, 1937.
IV - Prevention of the injurious effects of nephrotoxin in vivo by kidney extract.
J. of Exp. Med., 65, 557, 1937.
V - Chronic nephritis of insidous development following apparent recovery from acute nephrotoxic nephritis.
J. of Exp. Med., 74, 345, 1941.

103 - THIERS (H.) -
L'allergie tissulaire rhumatismale et l'autohistiothérapie.
Rev. Rhumatism. 15, 329-333, 1948.

104 - TZANCK et DAUSSET (J.) -
Immuno-hématologie et clinique : les maladies d'auto-agression.
Sem. des Hop., 19, 793-801, 1952.

105 - ULENHUTH (P.) -
I Vol. Iéna, 49, 1903.

106 - VOISIN (G.) et MAURER (P.) -
Homogreffes et auto-anticorps.
Soc. d'allergie, 19 juin 1956.
Soc. d'allergie, 16 février 1954.

107 - VOISIN (G.) -
Auto-sensibilisation et maladie auto-entretenue.
Suppl. Paris Méd. n°2, 43-51, 1951.

108 - WEINMANN et HAMMERL -
Contrôle électrophorétique et spectrophotométrique des anticorps circulants chez des animaux immunisés et protégés par la cortisone et chez ceux simplement immunisés.
Wiener Klin. Wochenschr. 639-641, 1953.

109 - WOLLMANN -
J. of Exp. Med. 7, 119, 1905.

110 - WOODS (A.C.)-
J.A.M.A. 77, 1317-1322, 1921.

111 - ZOLLINGER (H.U.), ENDERLIN (M.) et SPUHLER (E.)-
Der Antigen-Antikörper Mechanismus der Masugi Nephritis unter Cortison.
Bull. der Schweiz. Akad. der med. Wissenschaft. 8, 162, 1952.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

Objet du travail 5
Plan général 6
Rappel sur les notions d'antigène et d'anticorps 7

PREMIERE PARTIE - Généralités 11

Chapitre 1 : Notions d'iso- et d'auto-agression 15
Maladies par auto-sensibilisation 17
Reproduction expérimentale des maladies à auto-anticorps 28
Chapitre II : Iso- et auto-agressions pulmonaires 49
Chapitre III : Les auto-anticorps et les greffes 63
Conclusion de la première partie 69

DEUXIEME PARTIE - Recherches personnelles .. 71

Chapitre 1 : Préparation du serum anti-poumon 75
Chapitre II : Recherches sérologiques 79
Chapitre III : Recherches toxicologiques et histo-pathologiques . 95
Action des anticorps anti-poumon de cobaye chez le cobaye .. 100
Constatations histo-pathologiques 120

CONCLUSIONS GENERALES 135

BIBLIOGRAPHIE 141

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.